

THESE

présentée à
l'UNIVERSITE I de NANCY
pour obtenir le grade de

DOCTEUR ES-SCIENCES PHYSIQUES

par

Michel MARRAUD
Ingénieur des Industries Chimiques

**ETUDE DES CONFORMATIONS PRISES PAR DES MOLECULES DIPEPTIDIQUES
EN SOLUTION DANS UN SOLVANT INERTE**
(Rôle des Interactions spécifiques dues au Substituant Latéral)

SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 14 MAI 1971, DEVANT LA COMMISSION D'EXAMEN

Membres du Jury :

Président : Mr. J. BARRIOL
Examineurs : MM. J. LASCOMBE
J. NEEL
B. PULLMAN



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551928_0009

THESE

présentée à
l'UNIVERSITE I de NANCY
pour obtenir le grade de

DOCTEUR ES-SCIENCES PHYSIQUES

par

Michel MARRAUD
Ingénieur des Industries Chimiques

**ETUDE DES CONFORMATIONS PRISES PAR DES MOLECULES DIPEPTIDIQUES
EN SOLUTION DANS UN SOLVANT INERTE**
(Rôle des Interactions spécifiques dues au Substituant Latéral)

SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 14 MAI 1971, DEVANT LA COMMISSION D'EXAMEN

Membres du Jury :

Président : Mr. J. BARRIOL
Examineurs : MM. J. LASCOMBE
J. NEEL
B. PULLMAN



...the ... of ... and ...
...the ... of ... and ...
...the ... of ... and ...

...the ... of ... and ...
...the ... of ... and ...
...the ... of ... and ...

...the ... of ... and ...
...the ... of ... and ...
...the ... of ... and ...

...the ... of ... and ...
...the ... of ... and ...
...the ... of ... and ...

...the ... of ... and ...
...the ... of ... and ...
...the ... of ... and ...

- A MA FEMME, ...
- A MES PARENTS, ...
- A MA GRAND-MERE;
- A MES ENFANTS.

...the ... of ... and ...
...the ... of ... and ...
...the ... of ... and ...

Les recherches dont les résultats sont rapportés dans le présent mémoire ont été effectuées dans le Laboratoire de Chimie Physique Macromoléculaire de l'Ecole Nationale Supérieure des Industries Chimiques de NANCY, Equipe de Recherche Associée au C.N.R.S.n°23.

Que Monsieur le Professeur J.NEEL qui dirige ce service veuille bien trouver ici l'expression de ma profonde gratitude pour l'accueil qu'il m'a réservé et pour l'intérêt avec lequel il a orienté et suivi la progression de mes travaux.

Je remercie Monsieur le Directeur Général du C.N.R.S. pour l'aide matérielle que m'a apportée cet organisme et je suis très reconnaissant à Monsieur G.SPACH, Maître de Recherches au C.N.R.S. d'avoir accepté de parrainer ce travail.

Mes recherches ont été conduites conformément à un programme élaboré en commun par le Laboratoire de Chimie-Physique Macromoléculaire et le Laboratoire de Spectroscopie Infrarouge de l'Université de BORDEAUX, dans le cadre des Recherches Coopératives sur Programme n°1 et 195 animées par Melle M.L.JOSIEN, Professeur à l'Université de PARIS, puis par Mr. J.NEEL.

Je remercie tout particulièrement Monsieur le Professeur J.LASCOMBE qui dirige le Laboratoire de Spectroscopie Infrarouge de m'avoir permis, lors d'un stage dans son service, de m'initier à la spectroscopie infrarouge, et d'avoir porté un intérêt constant à mes travaux. Je lui suis très reconnaissant d'avoir accepté d'être membre de mon Jury.

Je suis très honoré de trouver réunis dans mon Jury, Monsieur le Professeur J.BARRIOL, Directeur du Laboratoire de Chimie Théorique de l'Université I de NANCY, qui a accepté d'en être le Président, et Monsieur le Professeur B.PULLMAN, de l'Université de PARIS, Directeur de l'Institut de Biologie Physico-Chimique de PARIS.

.../...

Je remercie très vivement Monsieur le Professeur B.PULLMAN pour l'intérêt qu'il porte à mon travail et je lui suis très reconnaissant de m'avoir communiqué, avant publication, les résultats de ses propres recherches théoriques et de m'avoir autorisé à reproduire et à utiliser une partie de ceux-ci. En particulier, je lui dois d'avoir eu accès à de nombreuses informations concernant les conformations des protéines.

Que Monsieur E.M.POPOV de l'Institut de Chimie des Produits Naturels de MOSCOU(U.R.S.S.) trouve ici l'expression de mes remerciements pour m'avoir communiqué, avant publication, les résultats des recherches qu'il poursuit sur les conformations de composés peptidiques.

Je remercie Monsieur le Professeur E.BERGMAN, Directeur du Laboratoire de Chimie Organique de l'Université Hébraïque de JERUSALEM (ISRAEL) qui a effectué la détermination des moments dipolaires rapportés dans ce mémoire.

Ce travail n'aurait pas été possible sans la collaboration de l'équipe des chercheurs de Monsieur le Professeur J.LASCOMBE et j'exprime ici toute ma gratitude à Mademoiselle C.GARRIGOU-LAGRANGE, Maître de Recherches au C.N.R.S. ainsi qu'à Messieurs P.V.HUONG, Maître de Recherches, M.AVIGNON et Y.GRENIE.

Je tiens à remercier tous mes camarades pour l'aide amicale qu'ils m'ont quotidiennement apportée, et plus particulièrement Madame E.DELLACHERIE, Monsieur M.T.CUNG à qui sont dus les résultats de résonance magnétique nucléaire exposés dans le présent mémoire ainsi que Messieurs B.MAIGRET et J.CUNY.

Il m'est très agréable de remercier Madame F.HOFFNUNG pour le soin et la diligence qu'elle a apportés à la dactylographie et à la mise en page de ce mémoire.

ETUDE DES CONFORMATIONS PRISES PAR DES MOLECULES
DIPEPTIDIQUES EN SOLUTION DANS UN SOLVANT INERTE.

(Rôle des Interactions spécifiques dues au
Substituant Latéral).

SOMMAIRE

Pages

- <u>CHAPITRE III</u> :- ANALYSE CONFORMATIONNELLE DE DIPEP -	
TIDES A CHAINE LATERALE ACTIVE.....	48 à 77
3.1.- Dipeptides dont la chaîne latérale contient un cycle aromatique.....	49
3.2.- Dipeptides dont le substituant latéral contient une fonction thioéther.....	52
<u>3.2.1.</u> - Dipeptides de la méthionine.....	52
<u>3.2.2.</u> - Dipeptides de la S-éthylcystéine.....	54
3.3.- Dipeptides dont le substituant latéral contient un groupe hydroxyle.....	58
<u>3.3.1.</u> - Dipeptides de la sérine I(Ser,R ¹ ,R ²).....	58
<u>3.3.2.</u> - Dipeptides de l'homosérine I(Hse,R ¹ ,R ²).....	63
3.4.- Dipeptides dont le substituant latéral contient une fonction amide.....	67
<u>3.4.1.</u> - Dipeptides de l'asparagine I(Asn,R ¹ ,R ² ,R ³).....	68
<u>3.4.2.</u> - Dipeptides de la glutamine I(Gln,R ¹ ,R ² ,R ³).....	73
3.5.- Résultats.....	76
- <u>CHAPITRE IV</u> -:COMPARAISON ENTRE LES RESULTATS EXPERIMENTAUX ET LES CARTES CONFORMATIONNELLES PREVUES PAR LE CALCUL.....	78 à 95
4.1.- Dipeptides à chaîne latérale aliphatique....	81
<u>4.1.1.</u> - Dipeptide de la glycine I(Gly,Me,Me)....	81
<u>4.1.2.</u> - Dipeptide de l'alanine I(Ala,Me,Me)....	83
<u>4.1.3.</u> - Dipeptide de la valine I(Val,Me,Me)....	85
<u>4.1.4.</u> - Dipeptide de la proline IV(Me).....	86
4.2.- Dipeptides à chaîne latérale non paraffinique	88
<u>4.2.1.</u> - Dipeptide de la phénylalanine I(Phe,Me,Me).....	88
<u>4.2.2.</u> - Dipeptide de la sérine I(Ser,Me,Me)....	90
<u>4.2.3.</u> - Dipeptides de l'asparagine I(Asn,Me,Me,H) et de la glutamine I(Gln,Me,Me,H).....	91
4.3.- Conclusions.....	93
- <u>CHAPITRE V</u> - : COMPARAISON ENTRE LES CONFORMATIONS DES DIPEPTIDES DISSOUS DANS UN SOLVANT INERTE ET CELLES QU'ADOPTENT LES RESIDUS CORRESPONDANTS INCORPORES DANS UN HOMOPOLYPEPTIDE OU UNE PROTEINE..	95 à 100
5.1.- Comparaison entre les structures des modèles et celles des homopolypeptides.....	96
5.2.- Comparaison des conformations prises par les dipeptides et les résidus correspondants au sein des protéines.....	98
- CONCLUSIONS	101 à 105
- BIBLIOGRAPHIE	
- FIGURES	
- ANNEXES.	

I N T R O D U C T I O N

Lorsque l'on analyse l'ensemble des études consacrées aux conformations des peptides, il apparaît que la plupart d'entre elles traitent des structures secondaires adoptées par les homo et hétéropolypeptides considérés comme des répliques simplifiées des protéines. Au contraire les oligopeptides n'ont fait l'objet que d'un petit nombre de travaux où on les étudie moins pour eux-mêmes qu'en tant que modèles reproduisant partiellement le segment monomère d'un enchaînement polypeptidique. Toutefois, la complexité d'une macromolécule polypeptidique et l'incertitude où l'on se trouve relativement à sa nature chimique exacte (racémisation partielle, polymérisation non statistique, polydispersité des masses moléculaires...) rendent difficile l'interprétation des expériences que l'on peut faire avec de tels composés. La situation se trouve encore compliquée par la nature des solvants que l'on doit utiliser pour les dissoudre (il s'agit d'ailleurs généralement de mélanges de solvants) car il faut avoir recours à des liquides très actifs qui sont en interaction forte avec les molécules de soluté.

La diffraction des rayons X par les cristaux hydratés de protéine a permis de déterminer les structures secondaire et tertiaire de quelques unes de ces espèces naturelles et de mettre en évidence l'existence probable des forces s'exerçant entre l'enchaînement principal et les fonctions portées par les substituants latéraux des résidus peptidiques. Les homopolypeptides et les copolypeptides les plus simples sont des modèles trop particuliers pour être le siège de tels effets et il n'est pas encore possible jusqu'à présent d'établir de façon certaine une corrélation entre la nature des groupes latéraux et la conformation adoptée par la macromolécule examinée. Il nous a semblé que le caractère spécifique de telles interactions serait plus facile à mettre en

.../...

évidence en étudiant des oligopeptides qui, outre leur plus grande solubilité dans les milieux inertes, présentent l'avantage de ne pouvoir être le siège d'interactions intramoléculaires à grande distance.

De plus, on possède peu de renseignements sur la nature et l'intensité des forces qui gouvernent les conformations des molécules peptidiques. On suppose généralement que les plus importantes proviennent des empêchements stériques entre atomes non directement liés, des barrières à la libre rotation autour des liaisons simples, des liaisons hydrogène susceptibles de se former, des interactions dipolaires, etc... Il est évident que l'on ne peut obtenir de telles informations qu'en ayant recours à des molécules relativement simples, se prêtant à des expériences utilisant plusieurs méthodes physicochimiques complémentaires.

Enfin, de nombreuses publications sont parues au cours de ces dernières années, dans lesquelles les auteurs cherchent à calculer théoriquement les conformations les plus stables des peptides et des homopolypeptides. Les plus récents de ces travaux sont consacrés à des molécules où deux fonctions amide sont unies par un atome de carbone tétragonal. Il s'agit de composés de formule $\text{CH}_3\text{-CO-NH-CHR-CO-NH-CH}_3$, généralement considérés comme capables de représenter le résidu amino acide (NH-CHR-CO) lorsqu'il est inclus dans un polypeptide ou une protéine. Les résultats de ces analyses théoriques sont souvent très divergents selon les auteurs et ces désaccords proviennent d'une part de la méthode utilisée et surtout de l'incertitude sur les valeurs numériques des paramètres qui doivent être inévitablement sélectionnés d'une façon empirique lorsque l'on choisit explicitement les fonctions analytiques nécessaires à la conduite du calcul.

Il nous a donc paru utile d'entreprendre, par une voie expérimentale, l'étude des conformations prises, dans un milieu inerte, par les diamides précédemment mentionnées, afin de pouvoir comparer nos conclusions à celles qui sont avancées par les théoriciens. Il serait en effet très utile de connaître les forces qui interviennent au sein de ces molécules simples et de savoir

.../...

si elles sont spécifiques de l'espèce étudiée ou au contraire communes à toutes les molécules peptidiques.

Nous avons donc choisi d'étudier les conformations prises par les composés de formule générale:



R^1 et R^2 sont des radicaux aliphatiques et la nature du substituant latéral R est caractéristique du résidu amino-acide examiné. Ces espèces chimiques contenant deux fonctions amide, nous les appellerons dipeptides dans la suite de cet exposé bien que cette désignation ne soit pas conforme à celle qui est usuellement adoptée par les biochimistes auxquels elle suggère une molécule formée par condensation de deux acides aminés.

Les dipeptides que nous avons examinés ne sont pas des molécules ioniques et sont solubles dans les milieux organiques; l'absence de sites ionogènes fait que les seules contraintes intramoléculaires qui s'y exercent sont de même nature que celles qui s'établissent dans un enchaînement polypeptidique. La solubilité de ces composés dans des solvants très variés, organiques ou aqueux, permet de les étudier en ayant recours à diverses méthodes physico-chimiques telles que la résonance magnétique nucléaire, les spectroscopies d'absorption des rayonnements infrarouge et ultraviolet, ainsi qu'à la dispersion rotatoire optique et au dichroïsme circulaire. En effet ces espèces sont généralement optiquement actives puisqu'elles contiennent un atome de carbone asymétrique.

Les fonctions amide secondaire sont connues pour leur aptitude à participer à des liaisons hydrogène, soit comme site donneur, soit comme site accepteur de proton. La spectroscopie infrarouge est donc une méthode bien appropriée pour étudier la conformation prise en solution par les dipeptides et nous avons choisi d'utiliser comme solvant le tétrachlorure de carbone parce qu'il est relativement inerte et très transparent dans l'infrarouge. Nous avons évidemment conscience du fait qu'il s'agit d'un milieu très artificiel si l'on considère que les protéines existent naturellement dans un environnement

aqueux et notre intention n'est donc pas de rapprocher inconsidérément nos résultats des observations qui sont faites en appliquant les méthodes radiocristallographiques aux protéines cristallisées sous forme hydratée. Nous attirons toutefois l'attention sur le fait que le tétrachlorure de carbone est un solvant suffisamment indifférent pour que soient satisfaites les conditions de validité des traitements théoriques dans lesquelles on considère la molécule à l'état isolé dans le vide.

Toutefois, l'étude expérimentale des dipeptides que nous avons sélectionnés s'est heurtée à la difficulté que représente leur auto-association lorsqu'ils sont dissous dans un solvant apolaire. Les études par spectroscopie infrarouge doivent donc être effectuées sur des solutions très diluées (10^{-4} mole x litre⁻¹). En ce qui concerne la résonance magnétique nucléaire la sensibilité des spectromètres actuellement disponibles oblige à expérimenter à plus haute concentration, ce qui nous a conduit à renoncer provisoirement à examiner par cette méthode les composés dont la molécule contient deux fonctions amide secondaire et qui présentent une assez grande tendance à s'auto-associer.

Au moment où nous commençons nous-même ces recherches, les résultats d'un travail expérimental avaient été rapportés par des auteurs japonais qui avaient examiné par spectroscopie infrarouge des dipeptides dérivés d'acides aminés à substituant latéral paraffinique. Certaines de leurs conclusions nous ont paru inexactes et nous avons donc réexaminé la question en étendant ultérieurement le champ de nos investigations au cas des résidus substitués par une ramification porteuse d'un groupe fonctionnel capable d'entrer en interaction avec la chaîne principale. Nous avons ainsi étudié l'influence d'un noyau aromatique (phénylalanine), d'un atome de soufre (méthionine et S-éthylcystéine), d'une fonction hydroxyle (sérine et homosérine) et d'une fonction amide (asparagine et glutamine).

Du point de vue expérimental, nous nous sommes limité au domaine de fréquences comprises entre 3200 et 3650 cm⁻¹ qui

.../...

contient les bandes d'absorption caractéristiques du mouvement d'élongation des vibrateurs N-H et O-H . La position de ces maxima varie en effet lorsqu'il se produit un changement de conformation par établissement d'une liaison hydrogène intramoléculaire impliquant l'oscillateur en question.

Dans ce qui suit, nous aborderons successivement les différents problèmes qui viennent d'être sommairement évoqués. Le premier chapitre est un rappel succinct des possibilités qu'offre la spectroscopie infrarouge dans l'étude des conformations et des résultats qui concernent les dipeptides et les molécules analogues. Le Chapitre 2 est consacré à des développements théoriques et expérimentaux relatifs aux molécules modèles latéralement substituées par des radicaux aliphatiques. Dans le chapitre 3 nous nous préoccupons plus particulièrement du cas des espèces qui contiennent une ramification latérale porteuse d'une fonction active. L'ensemble de nos résultats est ensuite systématiquement comparé aux conclusions des divers traitements théoriques dont ces molécules ont été l'objet (chapitre 4). Enfin, dans la cinquième section, nous discutons des éventuelles conclusions qui peuvent être établies entre les conformations que nous avons reconnues et celles que l'on peut mettre en évidence dans le cas des homopolypeptides ou des protéines.

CHAPITRE I

1- UTILISATION DE LA SPECTROSCOPIE INFRAROUGE EN ANALYSE CONFORMATIONNELLE.

La spectroscopie infrarouge, utilisée dans un but d'analyse conformationnelle, s'attache à relier les fréquences d'un ou de plusieurs mouvements de vibration de la molécule étudiée à la conformation adoptée par celle-ci (¹).

Si l'on s'intéresse à un vibreur déterminé, plusieurs raisons peuvent être à l'origine de glissements de fréquences observés par comparaison de deux composés voisins. Si la nature de la molécule s'y prête, il peut se former des liaisons hydrogène intramoléculaires qui se traduisent par un abaissement des fréquences d'élongation des oscillateurs participant à ces liaisons hydrogène. Certains vibreurs en outre peuvent être particulièrement sensibles à leur environnement immédiat et avoir des fréquences de vibration variables selon leurs orientations relativement au reste de la molécule.

Si le mouvement de vibration étudié met en jeu plusieurs vibreurs (déformation du squelette des molécules par exemple), il est possible d'observer dans certains cas des variations de fréquence qui traduisent des changements conformationnels.

Selon la nature des molécules étudiées, les auteurs ont utilisé l'une ou l'autre de ces méthodes que nous allons exposer succinctement.

1.1.-RECHERCHE DES LIAISONS HYDROGENE INTRAMOLECULAIRES.-

Etant donné l'importance de la perturbation créée par la formation d'une liaison hydrogène interne, la recherche de ce type d'interaction a été l'une des premières utilisations de la spectroscopie infrarouge en analyse conformationnelle. L'existence de telles contraintes impose quelquefois à certaines molécules de prendre une conformation déterminée. Dans ce cas,

.../...

l'examen de modèles moléculaires du type de ceux de DREIDING par exemple, permet de s'en rendre compte et d'obtenir ainsi les caractéristiques conformationnelles de la molécule étudiée.

En fait, quand une molécule contient simultanément un site D-H donneur de proton et un site A accepteur de proton, et peut géométriquement adopter une conformation compatible avec l'existence de la liaison hydrogène intramoléculaire, cette interaction s'établit rarement dans la totalité des molécules et on observe en général un équilibre conformationnel qui se traduit par l'éclatement des bandes d'absorption du vibreur D-H en deux composantes.



L'une des composantes dite libre correspond au vibreur D-H des molécules qui ne sont pas cyclisées par la liaison hydrogène; l'autre composante dite de chélation correspond au vibreur D-H des molécules cyclisées.

Ce genre d'étude est souvent compliqué par l'auto-association de ce type de molécule comportant simultanément un site donneur et un site accepteur de proton. Il est nécessaire d'utiliser un solvant inerte qui ne perturbe pas les liaisons hydrogène intramoléculaires, et d'opérer à grande dilution afin de diminuer les risques d'auto-association. Pour être certain d'avoir éliminé toute auto-association, il suffit d'examiner les fréquences ν_{D-H} du mouvement d'élongation du vibreur D-H et de suivre en fonction de la concentration l'intensité de la bande d'absorption $(\nu_{D-H})_A$ des molécules auto-associées qui recouvre souvent partiellement la bande d'absorption $(\nu_{D-H})_C$ des molécules cyclisées. Si, en dessous d'un certain seuil de concentration, l'intensité de la bande $(\nu_{D-H})_A$ ne varie plus, on peut conclure à la présence d'une liaison hydrogène intramoléculaire. Dans ce cas, la fréquence libre $(\nu_{D-H})_L$ est toujours supérieure à la fréquence de chélation .../...

$(\nu_{D-H})_C$ et l'écart de fréquence $\Delta\nu = (\nu_{D-H})_L - (\nu_{D-H})_C$, dans une série homologue, varie dans le même sens que la force de la liaison hydrogène ⁽²⁾.

La valeur de $\Delta\nu$ donne aussi quelques renseignements sur la taille du cycle fermé par la liaison hydrogène. On sait en effet qu'une liaison hydrogène D-H...A est souvent de force maximale lorsque, pour une distance A...H donnée, les atomes A, H et D sont alignés. Lorsque le cycle formé est de taille réduite (5 ou 6 atomes), les trois atomes A, H et D sont très éloignés de la linéarité et le glissement de fréquence $\Delta\nu$ est en général inférieur à celui que l'on observe quand le cycle formé est de taille supérieure ⁽³⁾.

1.2. RELATIONS FREQUENCES-CONFORMATIONS-

L'examen des fréquences d'élongation des vibreurs en fonction de leur environnement n'a été entrepris qu'assez récemment car les effets observés sont beaucoup moins intenses que lors de la formation d'une liaison hydrogène.

Dans la série des cyclohexanes substitués ⁽⁴⁾, on a remarqué que les fréquences ν_{C-Z} ($Z=D, F, Cl, Br, I, O$) variaient avec la position axiale ou équatoriale du substituant Z.

Plus généralement, on a tenté de relier les fréquences d'élongation de quelques vibreurs aux états rotationnels des liaisons adjacentes. De telles relations ont été proposées pour les oscillateurs O-H des alcools ⁽⁵⁾, S=O des sulfoxydes ⁽⁶⁾ et C=O des cétones α -chlorées ⁽⁷⁾.

Dans les alcools, la fréquence ν_{O-H} dépend du degré de substitution du carbone qui porte la fonction hydroxyle et de l'état rotationnel de la liaison C-O (Fig.1). De même la fréquence $\nu_{S=O}$ des sulfoxydes dépend du degré de substitution des carbones adjacents et des états rotationnels des liaisons C-S; la relation fréquence-conformation est cependant un peu moins nette que dans les alcools car le vibreur S=O est adjacent à deux liaisons C-S. La fréquence $\nu_{C=O}$ d'une cétone α -chlorée varie selon que la liaison C=O est superposée à la liaison C-Cl ou à la liaison C-H.

.../...

Ces critères conformationnels ne sont d'utilisation courante que dans l'étude des positions axiales ou équatoriales des substituants branchés sur un cycle cyclohexanique (³). Nous ferons dans la suite de cet exposé une proposition d'utilisation des fréquences ν_{N-H} des fonctions amide dans l'analyse conformationnelle des molécules peptidiques.

1.3.-UTILISATION DE LA SPECTROSCOPIE INFRAROUGE DANS LES ETUDES STRUCTURALES.

Le principe de cette méthode consiste à calculer les fréquences de certaines vibrations d'une molécule à partir de son champ de forces (forces de rappel dans les mouvements d'élongation et de déformation). Cette technique n'est pas actuellement d'utilisation courante car elle nécessite des moyens de calcul élaborés et n'est possible que sur des molécules simples qui contiennent peu d'atomes. Son emploi est évidemment conditionné par une connaissance aussi bonne que possible du champ de forces de la molécule.

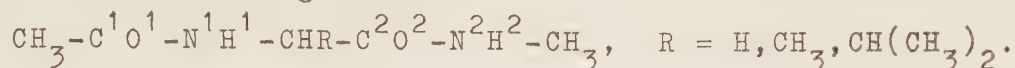
Certaines structures ont été déterminées de cette façon; nous citerons les cas de composés simples auxquels nous ferons appel dans la suite de cet exposé: formiate et acétate de méthyle(⁸) et N-méthylacétamide(⁹).

La spectroscopie infrarouge a ainsi montré que la fonction ester adopte la disposition qui place l'oxygène du carbonyle et le groupe alkyle en position syn $-C \begin{smallmatrix} \nearrow O \\ \searrow O - CH_3 \end{smallmatrix}$ et que la fonction amide secondaire est préférentiellement de conformation trans $\begin{smallmatrix} \diagup \\ C \\ \diagdown \end{smallmatrix} - N \begin{smallmatrix} \diagup H \\ \diagdown \end{smallmatrix}$.

Signalons en outre que l'on utilise couramment les positions des bandes d'absorption amide I et II des polypeptides pour déterminer leur conformation. Partant des corrélations empiriques T.MIYAZAWA et E.R.BLOUT ont proposé une analyse semi-théorique qui fait appel à la notion de vibrateurs couplés intra et intermoléculairement (¹⁰).

1.4.- UTILISATION DE LA SPECTROSCOPIE INFRAROUGE DANS L'ANALYSE CONFORMATIONNELLE DES DIPEPTIDES.

Quelques dipeptides ont déjà fait l'objet d'une analyse conformationnelle par spectroscopie infrarouge. Les premiers travaux dûs à S.I.MIZUSHIMA et coll.⁽¹¹⁻¹⁸⁾ ont été entrepris vers 1950 sur les dérivés de la glycine, de l'alanine et de la valine et de formule générale:



Les auteurs ont étudié les spectres infrarouges de ces dipeptides placés en solution diluée dans CCl_4 et les fréquences $\nu_{\text{N-H}}$ observées sont rassemblées dans le tableau I.

Amino-acide de départ	R	Fréquences $\nu_{\text{N-H}}$ (cm^{-1})			
glycine	H	3356	3421		3461
alanine	CH_3	3356	3420	3446	3463
valine	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	3337	3422	3440	3463

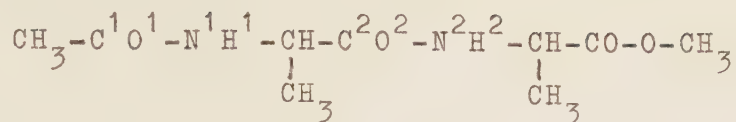
Tableau I: Fréquences $\nu_{\text{N-H}}$ des dipeptides de la glycine, de l'alanine et de la valine, en solution diluée dans CCl_4 ($C \neq 10^{-4}$ mole.litre⁻¹, $t = 30^\circ\text{C}$)(¹⁸).

Ces fréquences ont été attribuées à l'existence de deux conformations en équilibre dont l'une est caractérisée par la formation de la liaison hydrogène intramoléculaire ($\text{H}^2 \dots \text{O}^1$) qui ferme un cycle à sept atomes; l'autre conformation est une structure ouverte assez peu définie (Fig.2). L'existence de l'interaction ($\text{H}^2 \dots \text{O}^1$) conduit à deux possibilités conformationnelles qui, nous le verrons dans la suite, diffèrent essentiellement par la disposition axiale ou équatoriale de la chaîne latérale R par rapport au cycle formé. Les auteurs ont opté pour la seconde possibilité pour des raisons d'empêchements stériques.

Ces conclusions ont été en partie reprises par S.L. PORTNOVA et coll. qui ont étudié par spectroscopie infrarouge (¹⁹) et par résonance magnétique nucléaire (²⁰) un dipeptide dérivé

.../...

de l'alanine et de formule:



Ces auteurs ont repris l'attribution des maximums d'absorption infrarouge proposée par S.I.MIZUSHIMA et coll.⁽¹⁸⁾, mais ont opté en faveur de la conformation cyclisée par la liaison hydrogène ($\text{H}^2 \dots \text{O}^1$) qui place la chaîne latérale du premier résidu alanyle en disposition axiale par rapport au cycle à sept atomes.

Récemment, E.M.POPOV et coll.⁽²¹⁾ ont étudié des dipeptides analogues à ceux de S.I.MIZUSHIMA et coll. et ont confirmé son attribution des spectres infrarouges. Ayant étudié ces composés par spectroscopie infrarouge, mesure des moments dipolaires et dichroïsme circulaire, ils pensent toutefois que les dispositions axiale et équatoriale de la chaîne latérale R du conformère cyclisé sont également présentes dans les conditions de l'expérience.

On constate que ces trois séries d'études conformationnelles ont utilisé la spectroscopie infrarouge comme moyen de recherche des liaisons hydrogène intramoléculaires.

Signalons aussi que le dipeptide de la glycine $\text{CH}_3-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_3$ a été l'objet d'une étude structurale à l'état solide par spectroscopie infrarouge⁽²²⁾. Les auteurs de ce travail ont utilisé les bandes de déformation du squelette peptidique situées entre 650 cm^{-1} et 1250 cm^{-1} pour déterminer la conformation de la molécule dans la maille cristalline et les ont comparées aux fréquences calculées à partir de constantes de forces proposées, et cela pour plusieurs couples de valeurs des angles Φ et Ψ (Nous donnons dans la partie suivante la définition des angles Φ et Ψ). Ils ont mis en évidence deux formes allotropiques de ce dipeptide, caractérisées respectivement par les angles azimutaux: forme A, $\Phi \neq 120^\circ$, $\Psi \neq 180^\circ$, et forme B: $\Phi \neq 120^\circ$, $\Psi \neq 0^\circ$.

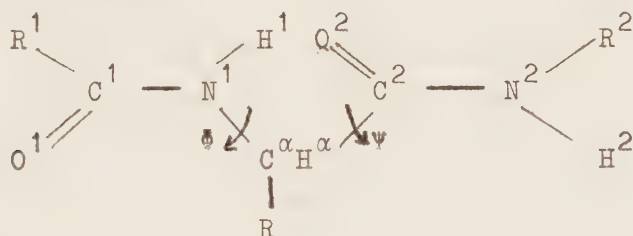
CHAPITRE II

2- ANALYSE CONFORMATIONNELLE DES DIPEPTIDES A CHAÎNE LATÉRALE ALIPHATIQUE.

Cette étude a été effectuée en collaboration avec le Laboratoire de Spectroscopie Infrarouge de l'Université de BORDEAUX (Professeur J.LASCOMBE) et a fait l'objet de deux publications (23,24).

2.1.-CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES SUR LES CONFORMATIONS DES DIPEPTIDES.

Nous nous intéresserons dans cette partie aux dipeptides de formule générale $I(X, R^1, R^2)$ dont les atomes sont indexés 1 ou 2 selon qu'ils appartiennent à la première ou à la seconde fonction amide.



R, R^1, R^2 sont des radicaux aliphatiques.

X est le symbole de l'acide aminé de chaîne latérale R (Gly, Ala, Abu, etc...). Les significations des divers symboles utilisés sont données en annexe de cet exposé. Nous utilisons les notations recommandées lors de la réunion de la Conférence de GORDON sur les Protéines en 1965 (25)*

* Récemment, la Commission de Nomenclature Biologique IUPAC-IUB a proposé de nouvelles règles. La différence avec les conventions anciennes réside dans le choix de l'origine des angles azimutaux ϕ et ψ , le sens de rotation étant conservé. Dans les nouvelles règles, les angles ϕ et ψ varient entre -180° et $+180^\circ$ les origines correspondent aux anciennes valeurs $\phi, \psi = 180^\circ$.

Nous avons admis en outre que les atomes contenus dans une même fonction amide étaient coplanaires et que les fonctions amide secondaire étaient de conformation trans, en accord avec les prédictions de L. PAULING à partir des structures résonnantes ⁽²⁶⁾ et les résultats obtenus par résonance magnétique nucléaire ⁽²⁷⁾.

Ainsi, les conformations adoptées par un dipeptide peuvent être définies par deux angles ϕ et ψ qui caractérisent les rotations autour des liaisons N^1-C^α et $C^\alpha-C^2$. Ces angles sont comptés positivement lorsque le déplacement s'effectue dans le sens direct autour des liaisons en question orientées $N^1 \rightarrow C^\alpha$ et $C^\alpha \rightarrow C^2$, la partie de la molécule qui a les indices les plus faibles étant immobilisée. Les origines sont choisies de façon que la structure en complète extension soit associée au couple $\phi = 0^\circ$, $\psi = 0^\circ$.

Les conformations de la chaîne latérale sont décrites par les angles de rotation $\chi_1, \chi_2, \chi_3 \dots$ autour des liaisons orientées $C^\alpha \rightarrow C^\beta$, $C^\beta \rightarrow C^\gamma$, $C^\gamma \rightarrow C^\delta \dots$ ($C^\beta, C^\gamma, C^\delta$ etc.. sont les atomes du squelette de la chaîne latérale). Les angles χ sont comptés positivement lorsque la rotation a lieu dans le sens des aiguilles d'une montre, la partie la plus éloignée du squelette peptidique subissant la rotation. La valeur nulle des angles χ correspond à la disposition étoilée des atomes de numéros atomiques maximaux (N^1 et C^β pour l'angle χ_1 , C^α et C^γ pour l'angle χ_2 etc..).

Les dipeptides sont des composés contenant deux fonctions amide secondaire qui sont connues pour leur aptitude à participer à des liaisons hydrogène ⁽²⁸⁾. On peut donc concevoir que dans ce cas, un dipeptide placé en solution dans un solvant inerte, adoptera la ou les conformations qui satisfont à certaines conditions. Un premier élément favorable consiste en l'établissement d'une liaison hydrogène intramoléculaire $N-H \dots O=C$ et en l'absence de répulsions stériques importantes entre groupes d'atomes non liés. Les angles azimutaux ϕ et ψ associés à la conformation supposée doivent être assez voisins des valeurs qui correspondent aux minimums des

fonctions d'énergie de rotation autour des liaisons N^1-C^α et $C^\alpha-C^2$. Enfin, puisque nous nous plaçons dans un solvant à faible constante diélectrique, les interactions entre les dipôles portés par chacune des fonctions amide doivent être maximales.

Nous allons examiner successivement chacune de ces conditions de stabilité conformationnelle, tout en étant conscient du caractère artificiel de la décomposition de l'énergie conformationnelle d'une molécule en contributions indépendantes. Cette décomposition présente pour nous l'intérêt de rendre plus aisée la discussion sur les possibilités conformationnelles des dipeptides en mettant en évidence les particularités de chacun des conformères supposés.

Dans toute la suite de cet exposé, nous noterons ($H^i \dots O^j$) la liaison hydrogène qui lie les atomes H^i et O^j , $d(A,B)$ la distance entre les atomes A et B non directement liés l'un à l'autre et $R(A,B)$ la somme des rayons de van der Waals des mêmes atomes A et B. ($R(A,B)$ sera aussi appelé écartement normal). Enfin, sauf indication contraire, nous discuterons des acides aminés de conformation 1 et de leurs dipeptides; pour transposer nos résultats aux composés de la série d, il suffit de transformer les angles azimutaux ϕ et ψ en $360^\circ - \phi$ et $360^\circ - \psi$.

2.1.1. Possibilité de formation des liaisons hydrogène intramoléculaires.

Dans une molécule de dipeptide, on peut envisager l'existence des deux liaisons hydrogène intramoléculaires ($H^1 \dots O^2$) et ($H^2 \dots O^1$); la première ferme un cycle à 5 atomes et la seconde un cycle à 7 atomes. Les auteurs qui ont étudié expérimentalement la conformation des dipeptides (¹¹⁻²¹) ont exclu d'emblée la possibilité de formation de la liaison hydrogène ($H^1 \dots O^2$), considérée comme géométriquement impossible. Or, il existe un certain nombre de composés où l'existence d'une liaison hydrogène intramoléculaire fermant un cycle à 5 atomes a été reconnue; citons le cas de l'éthylène-glycol et du méthoxy-2 éthanol(²⁹), des phénols orthohalogénés et des halogéno-2 éthanols(³⁰), etc.. On connaît même certains cas où un cycle pentagonal fermé par liaison hydrogène est plus stable que les cycles de taille supérieure (^{31,32}).

Nous avons donc analysé tout d'abord la situation qui résulte de l'établissement de la liaison hydrogène ($H^1 \dots O^2$). Pour cela, nous avons retenu comme paramètres de la fonction peptidique ceux de R.E.MARSH et J.DONOHUE⁽³³⁾ complétés par ceux de R.B.COREY et L.PAULING⁽³⁴⁾ (Fig.3). Ces paramètres sont évidemment critiquables puisque déterminés sur les molécules ioniques où les interactions électrostatiques peuvent être assez fortes pour imposer des déformations à la géométrie de la fonction peptidique. Pendant longtemps, les paramètres de R.B.COREY et L.PAULING furent les seuls disponibles; depuis, la structure cristalline de la N-méthylamide de l'acétyl-dl-leucine a été élucidée⁽³⁵⁾ et les écarts entre ces derniers paramètres et ceux que nous avons utilisés ne sont pas assez significatifs pour modifier un résultat qui n'est au demeurant qu'une première approximation.

Il apparaît que la distance $d(H^1, O^2)$ est minimale pour la conformation plane étirée ($\phi = \psi = 0^\circ$); elle est alors voisine de $2,14 \text{ \AA}$ et les caractéristiques du pont hydrogène sont indiquées sur la figure 4. Il est manifeste que cette interaction ne peut être que relativement faible puisque la distance $d(H^1, O^2)$ est grande ($2,14 \text{ \AA}$), la distance $d(N^1, O^2)$ courte ($2,71 \text{ \AA}$) et l'angle $\widehat{H^1 N^1 O^2}$ grand (50°). De plus, toute variation des angles ϕ et ψ autour de la valeur 0° , causée par exemple par des interactions stériques dues à la présence d'une chaîne latérale ($R \neq H$), ne peut qu'affaiblir un peu plus cette liaison hydrogène. Si la liaison hydrogène ($H^1 \dots O^2$) existe néanmoins, elle indique que la molécule a une conformation voisine de la complète extension et que nous noterons C_5 (Fig.5).

Lorsque l'interaction s'établit entre les atomes H^2 et O^1 , on peut prévoir par le calcul les valeurs que doivent prendre les angles ϕ et ψ pour que la liaison hydrogène qui en résulte soit la plus forte possible. Il suffit de délimiter sur la carte conformationnelle classique (ϕ, ψ) les régions pour lesquelles se trouvent satisfaites les inégalités ⁽³⁶⁾:

$$\begin{aligned} 1,5 \text{ \AA} &< d(H^2, O^1) < 2,0 \text{ \AA} \\ 2,5 \text{ \AA} &< d(N^2, O^1) < 3,0 \text{ \AA} \\ \widehat{H^2 N^2 O^1} &< 30^\circ \end{aligned}$$

.../...

Les trois domaines ainsi définis ont deux parties communes symétriques l'une de l'autre par rapport au centre de la figure 6 et qui entourent des points dont les coordonnées sont:

$$\begin{aligned} \Phi &= 105^\circ \pm 5^\circ, & \Psi &= 230^\circ \pm 10^\circ \\ \text{et } \Phi &= 255^\circ \pm 5^\circ, & \Psi &= 130^\circ \pm 10^\circ \end{aligned}$$

Dans ces conditions, les distances $d(H^2, O^1)$ et $d(N^2, O^1)$ sont respectivement voisines de 1,73 Å et 2,65 Å et l'angle $\widehat{H^2N^2O^1}$ est voisin de 21° (Fig.7). La molécule prend alors une conformation dans laquelle les deux fonctions amide se situent dans deux plans qui forment entre eux un angle dièdre de 115° . Les deux dispositions qui sont respectivement associées aux couples de valeurs $\Phi \neq 105^\circ$, $\Psi \neq 230^\circ$ et $\Phi \neq 255^\circ$, $\Psi \neq 130^\circ$ se distinguent essentiellement par la position de la chaîne latérale R par rapport à l'arête du dièdre. La première conformation est telle que la liaison $C^\alpha-R$ fait un angle de 20° environ avec l'arête (Fig.8a) nous la désignerons dans la suite sous le nom de conformation C_7 équatoriale et nous la noterons C_{7eq} . Au contraire, la séquence $\Phi \neq 255^\circ$, $\Psi \neq 130^\circ$ correspond à une disposition où la direction $C^\alpha-R$ s'écarte fortement de l'arête du dièdre; nous la qualifierons de conformation C_7 axiale et nous la noterons C_{7ax} (Fig.8b).

2.1.2. Interactions stériques.

Les caractéristiques des liaisons hydrogène intramoléculaires ne sont pas le seul facteur qui détermine la stabilité de la conformation correspondante. Il faut aussi tenir compte des interactions stériques entre atomes non directement liés.

Dans la conformation C_5 , l'enchaînement principal est proche de la complète extension et les répulsions stériques internes sont minimales.

Au contraire, il est évident qu'il existe dans les conformations C_{7eq} et C_{7ax} des couples d'atomes qui sont séparés par des distances inférieures aux écartements van der Waals correspondants. De ce point de vue, il est utile de savoir lequel des deux conformères C_{7eq} et C_{7ax} contient le moins de distances interatomiques inférieures aux écartements normaux. Si l'on examine les modèles de DREIDING de chacune des deux

.../...

structures du dipeptide de l'alanine, on trouve dans les conformères C_{7eq} ($\Phi \# 105^\circ, \Psi \# 230^\circ$) deux distances interatomiques notablement inférieures aux écartements de van der Waals ⁽³⁷⁾ alors que le conformère C_{7ax} ($\Phi \# 255^\circ, \Psi \# 130^\circ$) présente huit distances interatomiques anormalement courtes (Tableau II).

Conformation	Couple d'atomes*	d(Å)	R(Å)
C_{7eq} { $\Phi \# 105^\circ$ $\Psi \# 230^\circ$	C^β, H^1	2,4	2,90
	C^β, O^2	2,7	3,22
C_{7ax} { $\Phi \# 255^\circ$ $\Psi \# 130^\circ$	C^β, H^2	2,5	2,90
	C^β, N^2	2,8	3,25
	C^β, O^1	2,7	3,22
	C^β, C^1	2,9	3,40
	H^β, H^2	1,8	2,40
	H^β, N^2	2,4	2,75
	H^β, O^1	2,0	2,72
	H^β, C^1	2,5	2,90

Tableau II : Distances interatomiques d'anormalement courtes, comparées aux écartements R de van der Waals ⁽³⁷⁾, dans les conformères C_{7eq} et C_{7ax} du dipeptide de l'alanine I(Ala, R^1, R^2).

* C^β est le carbone de la chaîne latérale directement branché sur le carbone C^α
 H^β est l'hydrogène porté par le carbone C^β correspondant à l'angle $\chi_1 = 60^\circ$; il est situé entre les atomes N^1 et C^2 dans la projection de NEWMAN de la liaison $C^\alpha - C^\beta$.

2.1.3. Etats rotationnels des liaisons $N^1 - C^\alpha$ et $C^\alpha - C^2$.

Il y a lieu aussi d'apprécier comment se situent les angles Φ et Ψ ainsi retenus par rapport aux valeurs qui correspondent aux énergies minimales de rotation. On considère généralement qu'il existe dans chacune des rotations autour des liaisons $N^1 - C^\alpha$ et $C^\alpha - C^2$ trois positions privilégiées, mais les auteurs diffèrent sur la position exacte des minimums. Ils s'accordent néanmoins pour penser que les minimums ont lieu lorsque l'une des liaisons portée par l'atome trigonal. (N^1 ou C^2) est superposée à l'une des liaisons portées par l'atome tétraédral (C^α) ⁽³⁸⁾.

.../...

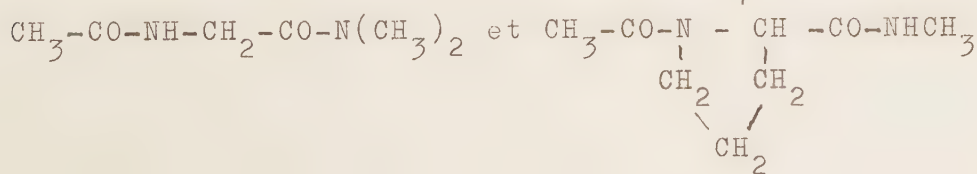
Afin de ne négliger aucune éventualité, nous considérons donc les états qui correspondent aux valeurs angulaires $\Phi, \Psi = 0^\circ, 60^\circ, 120^\circ, 180^\circ, 240^\circ$, et 300° (Fig.9). On constate sur la figure 9 que les valeurs $\Phi = 180^\circ, 240^\circ$ et 360° et $\Psi = 60^\circ, 120^\circ$ et 180° sont les moins favorisées car elles placent chacune les trois groupes encombrants (R, C^1 et C^2 dans le premier cas et R, N^2 et N^1 dans le second) dans un même tiers du cercle de valence. On constate donc que les conformations C_5 ($\Phi \neq \Psi \neq 0^\circ$) et $C_{7\text{éq}}$ ($\Phi \neq 105^\circ, \Psi \neq 230^\circ$) se trouvent également favorisées en ce qui concerne les rotations autour des liaisons N^1-C^α et $C^\alpha-C^2$; la conformation $C_{7\text{ax}}$ ($\Phi \neq 255^\circ, \Psi \neq 130^\circ$) se trouve en revanche défavorisée.

2.1.4. Interactions dipolaires

Enfin, pour achever cette étude, nous avons examiné les interactions dipolaires dans une molécule dipeptidique. Nous avons calculé le moment dipolaire global d'un dipeptide en fonction de sa conformation, c'est-à-dire des deux angles Φ et Ψ . Nous avons choisi la méthode la plus simple qui consiste en une simple addition vectorielle des moments dipolaires de chacune des fonctions amide en négligeant la contribution de la chaîne latérale aliphatique R.

Le moment dipolaire de la fonction amide a été pris égal à 3,7 D, faisant un angle de 40° avec la liaison $CO-NH$ (³⁹) (Fig.10). Le résultat du calcul est représenté sur une carte conformationnelle où les courbes (Φ, Ψ) sont tracées à moment dipolaire constant (Fig.11). On constate que les variations possibles du moment dipolaire sont très larges puisque sa valeur peut aller de 0D ($\Phi \neq 70^\circ, \Psi \neq 280^\circ$) à 7,4D ($\Phi \neq 100^\circ, \Psi \neq 90^\circ$).

Ce calcul simple permet d'obtenir le moment dipolaire du conformère C_5 (3,02 D) et ceux des conformères $C_{7\text{éq}}$ et $C_{7\text{ax}}$ qui, par raison de symétrie, (contribution nulle de la chaîne latérale) ont la même valeur (3,12 D). Nous avons pu vérifier que ces valeurs sont une bonne approximation, en les comparant aux moments dipolaires mesurés dans CCl_4 des composés:



Nous verrons dans la suite que ces deux composés adoptent respectivement les conformations C_5 et $C_{7\text{éq}}$. Les valeurs expérimentales (Tableau III) des moments dipolaires sont en bon accord avec les valeurs calculées, et le faible écart observé peut être mis au compte de la polarisation des liaisons N-H participant aux liaisons hydrogène ($H^1 \dots O^2$) et ($H^2 \dots O^1$), effet que nous avons négligé dans le calcul.

Composé	Conformation	Moment dipolaire calculé (D)	Moment dipolaire expérimental (D)
$CH_3-CO-NH-CH_2-CO-N(CH_3)_2$	C_5	3,02	3,34
$CH_3-CO-N-CH-CO-NH-CH_3$ $\quad \quad \quad \swarrow \quad \searrow$ $\quad \quad \quad CH_2 \quad CH_2$ $\quad \quad \quad \swarrow \quad \searrow$ $\quad \quad \quad CH_2$	$C_{7\text{éq}}$ $C_{7\text{ax}}$	3,12 3,12	3,54

Tableau III- Moments dipolaires des conformères C_5 et C_7 .
calculés par addition vectorielle, comparés aux moments dipolaires expérimentaux de deux composés modèles.

Dans un solvant non polaire comme le tétrachlorure de carbone, une molécule tend à adopter la conformation qui conduit au moment dipolaire minimal, c'est-à-dire aux interactions dipolaires maximales. On constate sur le tableau III que les trois conformères C_5 , $C_{7\text{éq}}$. et $C_{7\text{ax}}$. sont également favorisés de ce point de vue.

Les considérations qui précèdent, dont les conclusions sont rassemblées dans le tableau IV, permettent de penser que, dans le cas considéré des dipeptides à chaîne latérale aliphatique, les conformations cyclisées les plus probables sont C_5 et $C_{7\text{éq}}$. si tant est qu'elles existent. Nous ne pouvons pas en tirer de renseignements aussi précis en ce qui concerne les éventuelles formes ouvertes, c'est-à-dire les conformères qui ne contiennent

pas de liaison hydrogène intramoléculaire.

Facteur envisagé pour apprécier la stabilité de la conformation.	Conformations *		
	$\phi \neq 0^\circ, \psi \neq 0^\circ$ C_5	$\phi \neq 105^\circ, \psi \neq 230^\circ$ C_{7eq}	$\phi \neq 255^\circ, \psi \neq 130^\circ$ C_{7ax}
Géométrie de la liaison hydrogène intramoléculaire.	-	+	+
Interactions stériques	++	+	-
Etats rotationnels des liaisons N^1-C^α et $C^\alpha-C^2$	+	+	-
Interactions dipolaires	+	+	+

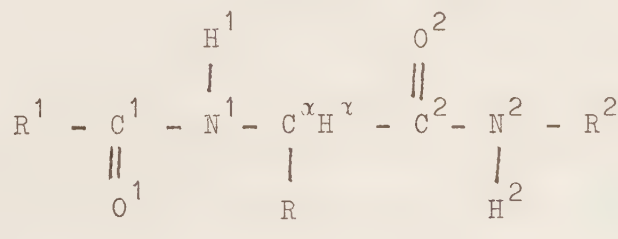
Tableau IV- Analyse des facteurs qui déterminent la stabilité relative des conformations cyclisées C_5 , C_{7eq} et C_{7ax} dans le cas des dipeptides à chaîne latérale paraffinique

* facteur défavorable : -
 facteur favorable : +
 facteur très favorable:++

On peut néanmoins supposer que les formes ouvertes correspondent probablement aux valeurs angulaires $\phi \neq 0^\circ, 60^\circ, 120^\circ$ et $\psi \neq 240^\circ, 300^\circ, 360^\circ$ qui, comme nous l'avons vu, sont les plus favorisées. La carte des moments dipolaires (Fig.11) montre aussi que les conformations hélicoïdales α droite ($\phi \neq 120^\circ, \psi \neq 120^\circ$) ou gauche ($\phi \neq 240^\circ, \psi \neq 240^\circ$) semblent peu probables car elles conduisent à des valeurs élevées (7D) du moment dipolaire.

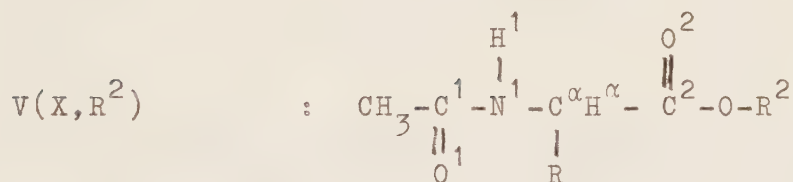
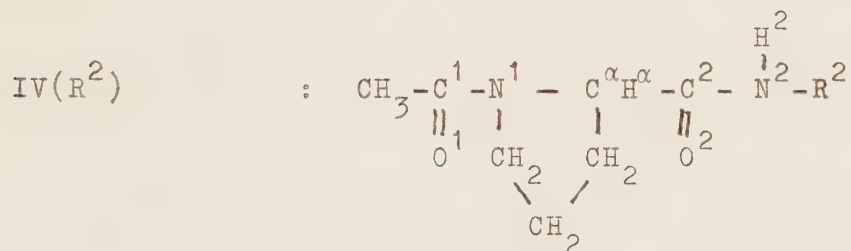
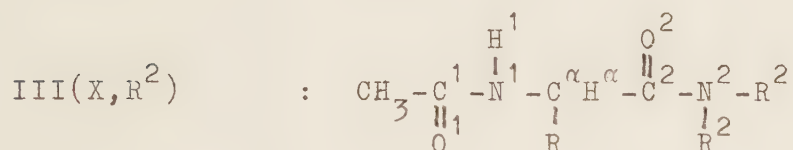
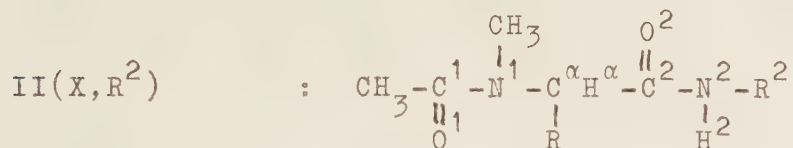
2.2.-COMPOSES EXAMINES-RESULTATS.

Les dipeptides que nous avons examinés dérivent directement des amino-acides et correspondent à la formule générale $I(X, R^1, R^2)$



.../...

Nous avons vu dans la partie précédente 2.1. que ces composés peuvent éventuellement conduire à la formation de deux liaisons hydrogène intramoléculaires. On peut modifier délibérément cette situation en substituant l'un ou l'autre des hydrogènes des fonctions amide ou en remplaçant une fonction amide par une fonction ester. Ceci nous a conduit à étudier les composés modèles II, III, IV et V.



Il va de soi que les dérivés II et IV ne peuvent pas donner naissance à la liaison hydrogène qui conduit à la conformation C_5 alors que les dérivés III et V au contraire, ne peuvent pas présenter la liaison hydrogène qui conduit aux conformations $C_{7\text{éq}}$ et $C_{7\text{ax}}$.

Tous les composés étudiés ne contenant qu'un seul centre asymétrique, il est indifférent d'opérer, lors des essais spectroscopiques avec l'un ou l'autre des inverses optiques ou avec un mélange racémique.

Les spectres infrarouges ont été tracés à 25°C sur un appareil PERKIN-ELMER 421 équipé d'une cellule de 10 cm

.../...

d'épaisseur, à l'aide de solutions diluées dans le tétrachlorure de carbone, de concentrations inférieures à $2 \cdot 10^{-4}$ mole x litre⁻¹ pour les dipeptides I ou inférieures à $3 \cdot 10^{-4}$ mole x litre⁻¹ pour les composés II, III, IV et V. On vérifie dans ces conditions que l'auto-association des molécules est négligeable; les bandes d'absorption observées correspondent soit à des vibrateurs N-H libres, soit à des vibrateurs N-H engagés dans une liaison hydrogène intramoléculaire.

Nous nous sommes intéressé à la région comprise entre 3300 et 3500 cm⁻¹ qui contient les bandes caractéristiques du mouvement d'élongation des vibrateurs N-H. Dans ces conditions, les différents modèles examinés présentent plusieurs bandes d'absorption qui disparaissent toutes par deutération. Dans le cas des dipeptides I(X, Me, R²), elles se répartissent toutes dans 5 séries que nous avons désignées C₇, C₅, L'', L' et L et qui correspondent respectivement à des fréquences proches de 3340, 3420, 3435, 3445 et 3460 cm⁻¹ (Tableau V)(Fig.12). Les fréquences $\nu_{\text{N-H}}$ des composés modèles sont rassemblées dans les tableaux VI a et b, et les spectres d'absorption de quelques composés type ont été reproduits sur la figure 13.

2.3.- ANALYSE DU SPECTRE D'ABSORPTION DES DIPEPTIDES I

2.3.1. Attribution des bandes d'absorption.

Les dipeptides I(X, Me, Me) étudiés par S.I.MIZUSHIMA et coll.⁽¹¹⁻¹⁸⁾ présentent un spectre d'absorption dont le nombre de bandes varie selon que le dipeptide dérive ou non de la glycine (Tableau I). Ayant pour des raisons de solubilité commencé nos expériences sur des dipeptides N-éthylés I(X, Me, Et), nous avons constaté que les résultats différaient systématiquement de ceux de S.I.MIZUSHIMA et coll. Lorsque le dipeptide I(X, Me, Me) présente trois bandes d'absorption, le dipeptide I(X, Me, Et) en présente quatre et réciproquement. Cette observation nous a conduit à reconsidérer les conclusions avancées par ces auteurs et reprises par S.L.PORTNOVA et coll.⁽¹⁹⁾ et par E.M.POPOV et coll.⁽²¹⁾.

.../...

Composé	Fréquences (cm ⁻¹) ^a					$\Delta\nu_5$ (cm ⁻¹)	$\Delta\nu_7$ (cm ⁻¹)
	C ₇	C ₅	L''	L'	L		
I(Gly, Me, Me)	3345	3418	////////	//////////	3461	43	116
I(Gly, Me, Et)	3330	3418	////////	3446	3462	44	116
I(Gly, Me, iPr)	3320	(3418)ép	3432	//////////	3463	46	112
I(Ala, Me, Me)	3340	3412	////////	3443	3461	31	121
I(Ala, Me, Et)	3330	3415	////////	3447	////////	32	117
I(Ala, Me, Me)	3330	3415	////////	3443	3461	28	131
I(Nle, Me, Me)	3327	(3422)ép	////////	3442	3460	20	135
I(Nle, Me, Et)	3320	(3426)ép	////////	3446	////////	20	126
I(Leu, Me, Me)	3330	(3427)ép	////////	3444	3463	17	133
I(Leu, Me, Et)	3320	(3425)ép	////////	3442	////////	17	122
I(Val, Me, Me)	3326	(3422)ép	////////	(3437)ép	3461	15	135
I(Val, Me, Et)	3320	3425	////////	3445	////////	20	125
I(Gly, tBu, Me)	3333	<u>3428</u>	////////	//////////	<u>3471</u> <u>3458</u>	43	125
I(Gly, tBu, Et)	3325	<u>3428</u>	////////	3443	<u>3471</u>	43	112
I(Gly, tBu, iPr)	3320	(3428)ép	3431	//////////	<u>3471</u>	43	111
I(Ala, tBu, Me)	3328	<u>3425</u>	////////	<u>3462</u>	3462	37	134
I(Ala, tBu, iPr)	3320	(3429)ép	3437	<u>3459</u>	////////	30	117
I(Ala, tBu, Me)	3328	<u>3430</u>	////////	<u>3462</u>	3462	32	134
I(Ala, tBu, iPr)	3320	(3430)ép	3438	<u>3458</u>	////////	28	118
I(Nle, tBu, Me)	3330	<u>3432</u>	////////	<u>3462</u>	3462	30	132
I(Nle, tBu, iPr)	3315	(3430)ép	3437	<u>3458</u>	////////	28	122
I(Val, tBu, Me)	3325	<u>3435</u>	////////	<u>3462</u>	3462	27	137
I(Val, tBu, iPr)	3320	(3425)ép	3440	<u>3455</u>	////////	30	120
I(Leu, tBu, iPr)	3320	(3428)ép	3437	<u>3458</u>	////////	30	117

Tableau V - Fréquences d'absorption ν_{N-H} mesurées sur les spectres infrarouges des dipeptides I(X, R¹, R²)
(solution diluée dans le tétrachlorure de carbone, température : 25°C).

^a Les fréquences soulignées correspondent au vibreur N¹-H¹ lorsque R¹=tBu; elles sont toutes supérieures d'une dizaine de cm⁻¹ aux fréquences normales indexées L, L' et C₅.

Composé	Fréquences (cm ⁻¹) ^a					$\Delta\nu_5$ (cm ⁻¹)	$\Delta\nu_7$ (cm ⁻¹)
	C ₇	C ₅	L''	L'	L		
I(Gly, Me, Me)	3345	3418	////////	//////////	3461	43	116
I(Gly, Me, Et)	3330	3418	////////	3446	3462	44	116
I(Gly, Me, iPr)	3320	(3418)ép	3432	//////////	3463	46	112
I(Ala, Me, Me)	3340	3412	////////	3443	3461	31	121
I(Ala, Me, Et)	3330	3415	////////	3447	////////	32	117
I(Ala, Me, Me)	3330	3415	////////	3443	3461	28	131
I(Nle, Me, Me)	3327	(3422)ép	////////	3442	3460	20	155
I(Nle, Me, Et)	3320	(3426)ép	////////	3446	////////	20	126
I(Leu, Me, Me)	3330	(3427)ép	////////	3444	3463	17	133
I(Leu, Me, Et)	3320	(3425)ép	////////	3442	////////	17	122
I(Val, Me, Me)	3326	(3422)ép	////////	(3437)ép	3461	15	155
I(Val, Me, Et)	3320	3425	////////	3445	////////	20	125
I(Gly, tBu, Me)	3333	<u>3428</u>	////////	////////	<u>3471</u> <u>3458</u>	43	125
I(Gly, tBu, Et)	3325	<u>3428</u>	////////	3443	<u>3471</u>	43	112
I(Gly, tBu, iPr)	3320	(3428)ép	3431	//////////	<u>3471</u>	43	111
I(Ala, tBu, Me)	3328	<u>3425</u>	////////	<u>3462</u>	3462	37	134
I(Ala, tBu, iPr)	3320	(3429)ép	3437	<u>3459</u>	////////	30	117
I(Ala, tBu, Me)	3328	<u>3430</u>	////////	<u>3462</u>	3462	32	134
I(Ala, tBu, iPr)	3320	(3430)ép	3438	<u>3458</u>	////////	28	118
I(Nle, tBu, Me)	3330	<u>3432</u>	////////	<u>3462</u>	3462	30	132
I(Nle, tBu, iPr)	3315	(3430)ép	3437	<u>3458</u>	////////	28	122
I(Val, tBu, Me)	3325	<u>3435</u>	////////	<u>3462</u>	3462	27	157
I(Val, tBu, iPr)	3320	(3425)ép	3440	<u>3455</u>	////////	30	120
I(Leu, tBu, iPr)	3320	(3428)ép	3437	<u>3458</u>	////////	30	117

Tableau V - Fréquences d'absorption ν_{N-H} mesurées sur les spectres infrarouges des dipeptides I(X, R¹, R²)

(solution diluée dans le tétrachlorure de carbone.
température : 25°C).

a) Les fréquences soulignées correspondent au vibreur N¹-H¹ lorsque R¹=tBu; elles sont toutes supérieures d'une dizaine de cm⁻¹ aux fréquences normales indexées L, L' et C₅.

Composé	Fréquences $\nu_{N^2-H^2}$ (cm^{-1})	$\Delta\nu_{71}$ (cm^{-1})
II(Gly, Me)	3367	88
II(Gly, Et)	3355	87
II(Ala, Me)	3375	77
IV(Me)	3325	135
IV(Et)	3313	133

Tableau VIa- Fréquences $\nu_{N^1-H^1}$ mesurées sur les spectres infrarouges des composés II et IV (solution diluée dans CCl_4).

* Absorption de très faible intensité.

Composé	Fréquences $\nu_{N^1-H^1}$ (cm^{-1})	$\Delta\nu_{51}$ (cm^{-1})
III(Gly, Me)	3412	22
III(Ala, Me)	3416	20
III(Nle, Me)	3415	20
III(Leu, Me)	3413	20
III(Val, Me)	(3416)ép 3434	19
III(Gly, Et)	3412	22
III(Ala, Et)	3415	20
III(Alu, Et)	3415	20
III(Nle, Et)	3415	20
III(Val, Et)	(3415)ép 3432	17
V (Gly, Me)	3441	24
V(Ala, Me)	3436	24
V(Nle, Me)	3436	24
V(Val, Me)	3439	21

Tableau VI b- Fréquences $\nu_{N^2-H^2}$ mesurées sur les spectres infrarouges des composés III et V (solution diluée dans CCl_4).

* Absorption de très faible intensité.

Nous pensons que le nombre de bandes d'absorption qui varie selon la nature de l'acide-amino et la nature du groupe R^2 est à rapprocher des variations des fréquences ν_{N-H} que l'on observe dans les amides simples $R'-CO-NH-R''$ (R' et R'' sont des radicaux aliphatiques). R.A. NYQUIST^(40a) et R.L. JONES^(40b) ont déjà noté que les fréquences ν_{N-H} des N-alkyl-acétamides dépendaient de la nature du groupe alkyle et en particulier du degré de ramification du carbone contigu à l'atome d'azote de la fonction amide. Nous avons systématiquement examiné les amides simples $R'-CO-NH-R''$ où R' et R'' sont des groupes méthyle, éthyle, isopropyle ou tertbutyle. Les fréquences ν_{N-H} libres sont rassemblées dans le tableau VII.

On constate que les pivalamides ($R'=tBu$) se singularisent

$R' \backslash R''$	Me	Et	iPr	tBu
Me	3473	3462	3447	3448
Et	3470	3456	3444	3444
iPr	3470	3455	3442	3443
tBu	3486	3472	3460	3440

Tableau VII- Fréquences ν_{N-H} (cm^{-1}) libres des amides simples $R'-CO-NH-R''$ où R' et R'' sont des groupes méthyle, éthyle, isopropyle ou tertbutyle.

par un accroissement de la fréquence ν_{N-H} de 15 cm^{-1} environ par rapport aux amides ayant le même groupement R'' lorsque ce dernier est différent du groupe tertbutyle. Cet écart peut être imputé à l'effet inducteur du groupe tertbutyle (qui se trouve contrebalancé dans l'amide $tBu-CO-NH-tBu$) ou à une variation de la géométrie de la fonction amide, liée à l'encombrement de ce radical.

Le tableau VII montre aussi que la ramification progressive du groupe R'' ($Me \rightarrow Et \rightarrow iPr$) abaisse dans tous les cas la fréquence ν_{N-H} d'une douzaine de cm^{-1} .

.../...

Ces constatations nous ont permis d'attribuer les bandes des spectres d'absorption infra-rouge des dipeptides $I(X, R^1, R^2)$. On peut en effet prévoir que, pour les dipeptides qui dérivent du même acide aminé, les bandes dont les positions sont sensibles à la nature du groupe R^2 sont dues au vibreur N^2-H^2 . De même les bandes dont les positions sont sensibles au remplacement du groupe $R^1=Me$ par le groupe $R^1=tBu$, proviennent du vibreur N^1-H^1 . Ce mode d'attribution, valable pour les vibreurs libres, peut être utilisé avec précautions pour les vibreurs chélatés car la force de la liaison hydrogène intramoléculaire peut être affectée par la nature du groupe R^2 et le glissement de fréquence $\Delta\nu$ correspondant, non intégralement conservé (^{40b}). On aura donc intérêt, chaque fois que cela sera possible, à étudier une série complète de composés où le groupe R^2 sera successivement un radical méthyle, éthyle et isopropyle. Enfin, l'utilisation du groupe $R^1 = tBu$ peut rendre, par effet inducteur, le carbonyle $C^1=O^1$ adjacent plus nucléophile et la liaison hydrogène à laquelle participe ce carbonyle plus forte. On peut donc s'attendre à ce que le glissement de fréquence qui caractérise la liaison hydrogène ($H^2...O^1$) soit un peu supérieur à ce que l'on observe lorsque le groupe R^1 est un radical méthyle.

Examinons donc en détail les dipeptides qui dérivent de la glycine et de la norleucine. Les fréquences des vibreurs $N-H$ libres ou chélatés figurent dans le tableau VIII où elles sont regroupées par attribution. On constate que chaque vibreur $N-H$ donne naissance à deux bandes d'absorption et que l'écart des fréquences d'un même vibreur est relativement constant pour un même acide aminé (voir aussi tableau V).

Si l'on trace maintenant les spectres d'absorption d'un dipeptide à deux températures différentes ($10^\circ C$ et $70^\circ C$ par exemple), on observe une diminution de l'intensité des deux bandes de fréquences minimales, en même temps qu'une augmentation de celle de la ou des deux bandes de fréquences maximales (selon la nature du dipeptide étudié) (Fig. 14). Cet effet est imputable à la rupture de liaisons hydrogène intramoléculaires au profit des vibreurs libres; ceci nous conduit donc à attribuer les deux

Dipeptide	Fréquences (cm ⁻¹) a,b						Nombre de maximums
	vibrateur N ¹ -H ¹		$\Delta\nu_5$	vibrateur N ² -H ²		$\Delta\nu_7$	
I(Gly,Me,Me)	3418	3461	43	3345	3461	116	3
I(Gly,Me,Et)	3418	3462	44	3330	3446	116	4
I(Gly,Me,iPr)	(3418) _{ép}	3463	45	3320	3432	112	4
I(Gly,tBu,Me)	<u>3428</u>	<u>3471</u>	43	3333	3458	125	4
I(Gly,tBu,Et)	<u>3428</u>	<u>3471</u>	43	3325	3444	118	4
I(Gly,tBu,iPr)	(<u>3428</u>) _{ép}	<u>3471</u>	43	3320	3431	111	4
I(Nle,Me,Me)	(3422) _{ép}	3442	20	3327	3460	133	4
I(Nle,Me,Et)	3426	3446	20	3320	3446	126	3
I(Nle,tBu,Me)	<u>3432</u>	<u>3462</u>	30	3330	3462	132	3
I(Nle,tBu,iPr)	(3430) _{ép}	<u>3458</u>	28	3315	3437	122	4

Tableau VIII: Attribution des bandes d'absorption des dipeptides qui dérivent de la glycine ou de la norleucine.

^a: Les fréquences soulignées correspondent au vibrateur N¹-H¹ lorsque R¹=tBu.

^b: $\Delta\nu_5$ et $\Delta\nu_7$ sont respectivement les différences entre les fréquences des vibrateurs N¹-H¹ et N²-H².

bandes de basses fréquences à des vibrateurs N-H chélatés et le massif des hautes fréquences à des vibrateurs N-H libres.

On constate sur le tableau VIII que les fréquences de vibration des oscillateurs N-H libres des dipeptides dépendent de l'état de substitution du carbone adjacent. Si l'on néglige pour l'instant les cas où R¹=tBu, on voit que les bandes libres se répartissent en trois séries:

- une série L(~~#~~ 3460 cm⁻¹) qui caractérise un vibrateur N-H contigu à un seul carbone tétragonal. C'est le cas des vibrateurs N¹-H¹ dans les dipeptides de la glycine et N²-H² lorsque R²=Me.

.../...

- une série L' ($\neq 3445 \text{ cm}^{-1}$) qui caractérise un oscillateur N-H contigu à un enchaînement d'au moins deux carbones tétra-gonaux; c'est le cas des groupes $\text{N}^1\text{-H}^1$ dans les dipeptides qui dérivent des acides aminés autres que la glycine et $\text{N}^2\text{-H}^2$ lorsque $\text{R}^2 = \text{Et}$.
- une série L'' ($\neq 3435 \text{ cm}^{-1}$) qui caractérise un oscillateur N-H contigu à un carbone tétragonal lui-même lié à deux carbones tétra-gonaux; c'est le cas du vibreur $\text{N}^2\text{-H}^2$ lorsque $\text{R}^2 = \text{iPr}$.

De la même façon, nous pouvons répartir les bandes de chélation en deux séries:

- une série C_5 ($\neq 3420 \text{ cm}^{-1}$) qui provient du vibreur $\text{N}^1\text{-H}^1$ et qui conduit au glissement de fréquence $\Delta\nu_5$.
- une série C_7 ($\neq 3340 \text{ cm}^{-1}$) qui provient du vibreur $\text{N}^2\text{-H}^2$ et qui conduit au glissement de fréquence $\Delta\nu_7$.

Lorsque le groupe R^1 est un radical tertbutyle, la fréquence $\nu_{\text{N}^1\text{-H}^1}$ est supérieure d'une dizaine de cm^{-1} aux fréquences normales des séries L, L' et C_5 .

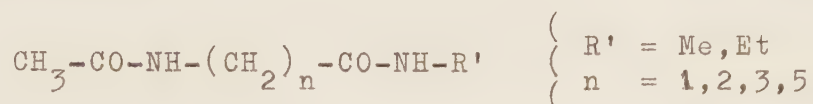
A partir des attributions ainsi avancées, on peut prévoir le nombre exact d'absorptions caractéristiques de chaque dipeptide dans le domaine de fréquences $3300\text{-}3500 \text{ cm}^{-1}$. Sur le tableau V nous avons hachuré les emplacements pour lesquels les considérations qui précèdent permettent d'éliminer l'éventualité de trouver une bande d'absorption. On constatera un accord très satisfaisant entre ces prévisions et les observations expérimentales.

2.3.2. Etude des bandes d'absorption des vibreurs N-H libres

A partir de l'étude des amides simples, nous avons pu répartir les fréquences libres en trois séries L, L' et L''; or les fréquences caractéristiques de ces séries sont systématiquement inférieures d'une dizaine de cm^{-1} aux fréquences observées dans les amides simples correspondantes. L'effet de masse ne suffit pas à expliquer une telle différence et un couplage mécanique des deux oscillateurs N-H qui vibreraient en phase ou en opposition de phase est à exclure puisque, dans certains cas, on n'observe qu'une seule bande d'absorption.

.../...

Il reste la possibilité d'un effet de champ dû à la proximité des deux fonctions amide dans la molécule de dipeptide. Nous avons mis en évidence l'existence d'un tel effet en étudiant des diamides dont les deux fonctions amide sont séparées par un nombre croissant de méthylènes et dont la formule générale est la suivante:



Les fréquences $\nu_{\text{N-H}}$ des vibreurs libres de ces diamides sont rassemblées dans le tableau IX. Nous y avons indiqué par un tiret les emplacements où notre attribution précédemment décrite exclut la possibilité de trouver une bande d'absorption; on constate un excellent accord entre nos prédictions et l'expérience.

Composé		Fréquences (cm^{-1})	
$\text{CH}_3\text{-CO-NH-(CH}_2\text{)}_n\text{-CO-NH-R'}$		L'	L
n=1	$\text{R'} = \text{CH}_3$	-	3461
	$\text{R'} = \text{C}_2\text{H}_5$	3446	3460
n=2	$\text{R'} = \text{CH}_3$	(3455) _{ép}	3465
	$\text{R'} = \text{C}_2\text{H}_5$	3454	-
n=3	$\text{R'} = \text{CH}_3$	3458	3468
	$\text{R'} = \text{C}_2\text{H}_5$	3454	-
n=5	$\text{R'} = \text{CH}_3$	(3458) _{ép}	3468
	$\text{R'} = \text{C}_2\text{H}_5$	3458	-

Tableau IX -Fréquences d'absorption $\nu_{\text{N-H}}$ des vibreurs libres des diamides $\text{CH}_3\text{-CO-NH-(CH}_2\text{)}_n\text{-CO-NH-R'}$ ($n=1,2,3,5$) en solution diluée dans CCl_4 ($C < 2,5 \cdot 10^{-4}$ mole x litre $^{-1}$).

Le tableau IX montre que la séparation progressive se traduit par une augmentation des fréquences $\nu_{\text{N-H}}$ libres qui tendent vers les fréquences mesurées dans les amides simples (tableau VII) et l'écart résiduel peut être imputé à l'effet de masse.

.../...

Il est en outre surprenant de constater que la première fonction amide des dipeptides, compte tenu de l'abaissement de fréquence dû à l'effet de champ que nous venons de mettre en évidence, ait une fréquence de vibration $(\nu_{N-H}^1)_L$ sensible à la présence d'une chaîne latérale, mais insensible à la présence de la liaison $C^\alpha-C^2$. On aurait pu s'attendre en effet à ce que la fréquence $(\nu_{N-H}^1)_L$ des dipeptides $I(\text{Gly}, \text{Me}, R^2)$ corresponde à celle de la N-éthylamide et non à celle de la N-méthylamide, et que de même, la première fonction des dipeptides $I(X, \text{Me}, R^2)$ à chaîne latérale soit à rapprocher de la N-isopropylacétamide.

Nous avons donc cherché la raison de la sensibilité de la fréquence ν_{N-H} des N-alkylacétamides à la nature du groupe alkyle. R.A. NYQUIST (^{40a}) a montré qu'il ne s'agissait pas d'un effet inducteur et a supposé qu'il existait une répulsion entre les protons du radical alkyle et le proton du groupe N-H, ce qui tendrait à allonger la liaison N-H et à abaisser la fréquence ν_{N-H} . Ceci n'explique pas que la N-tert-butylacétamide ait le même comportement que la N-isopropylacétamide et surtout que la N-isobutylacétamide ait une fréquence ν_{N-H} voisine de celle de la N-méthylacétamide. Nous avons d'autre part observé que la N-isopentylacétamide possède, en solution diluée dans CCl_4 , deux bandes d'absorption $(\nu_{N-H})_L$ situées à 3465 cm^{-1} (épaulement) et à 3455 cm^{-1} (fig.15)(Tableau X).

Nous pensons plutôt que la fréquence ν_{N-H} des N-alkylacétamides est sensible à l'état rotationnel de la liaison $\text{NH}-\underset{|}{\text{C}}$ et nous proposons la règle suivante: (Fig.16).

- quand le vibreur N-H est au voisinage d'une liaison C-H, il vibre vers 3470 cm^{-1} (cas de la N-méthylacétamide).
- quand le vibreur N-H est au voisinage d'une liaison C-C, il vibre vers 3460 cm^{-1} (cas de la N-éthylacétamide).
- quand le vibreur N-H est au voisinage de deux liaisons C-C, il vibre vers 3447 cm^{-1} (cas de la N-isopropylacétamide).

Cette règle explique pourquoi, le vibreur N-H de la N-tert-butylacétamide ne pouvant être au voisinage que de deux liaisons C-C, cette dernière a le même comportement que la

N-alkylacétamide $\text{CH}_3\text{-CO-NH-R''}$	R''	Fréquence ($\nu_{\text{N-H}}^{\text{L}}$) (cm^{-1})
N-méthylacétamide	CH_3	3473
N-éthylacétamide	$\text{CH}_2\text{-CH}_3$	3462
N-propylacétamide	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$	3461*
N-n.butylacétamide	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$	3460*
N-isobutylacétamide	$\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$	3471*
N-isopropylacétamide	$\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$	3447
N-s.butylacétamide	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{-CH}_3$	3450
N-t.butylacétamide	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	3448
N-isopentylamide	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$	3455-3465

Tableau X - Fréquences ($\nu_{\text{N-H}}^{\text{L}}$) de quelques N-alkylacétamides en solution diluée dans CCl_4 .

* Les fréquences marquées d'un astérisque ont été déterminées par R.A.NYQUIST (40a).

N-isopropylacétamide (Fig.16). De même la fréquence $\nu_{\text{N-H}}$ anormalement élevée de la N-isobutylacétamide s'explique par un repliement de la chaîne aliphatique vers le carbonyle de la fonction amide; le vibreur N-H est alors au voisinage d'une liaison C-H. L'éclatement de la bande d'absorption ($\nu_{\text{N-H}}^{\text{L}}$) de la N-isopentylacétamide s'explique alors tout naturellement par l'existence de deux conformères qui se distinguent par la disposition du radical aliphatique relativement à la fonction amide.

Si l'on se reporte aux dipeptides, compte tenu de l'abaissement des fréquences $\nu_{\text{N-H}}$, on peut associer les fréquences L, L' et L'' du vibreur $\text{N}^1\text{-H}^1$ aux valeurs de l'angle Φ (Cf Fig.9a).

- une bande d'absorption L (3460 cm^{-1}) correspond au vibreur $\text{N}^1\text{-H}^1$ au voisinage de la liaison $\text{C}^\alpha\text{-H}^\alpha$; ceci correspond à un angle azimutal Φ voisin de 120° ou 240° quand le dipeptide dérive de la glycine ou voisin de 240° dans les autres cas.

- une bande d'absorption L' (3445 cm^{-1}) correspond au vibreur $\text{N}^1\text{-H}^1$ au voisinage de la liaison $\text{C}^\alpha\text{-C}^2$ ou de la liaison $\text{C}^\alpha\text{-R}$, soit $\Phi \neq 0^\circ$ ou 120° .

- une bande d'absorption L" (3435 cm^{-1}) correspond au vibreur $\text{N}^1\text{-H}^1$ compris entre les deux liaisons $\text{C}^\alpha\text{-C}^2$ et $\text{C}^\alpha\text{-R}$, soit $\delta \approx 60^\circ$.

Les tableaux VI a et b montrent que le vibreur $\text{N}^1\text{-H}^1$ ne donne une bande d'absorption L" que dans le cas des composés III. Un cas particulier est celui des dipeptides $\text{IV}(\text{R}^2)$ de la proline où le vibreur $\text{N}^2\text{-H}^2$ donne naissance à deux bandes libres de très faible intensité. Il est probable que ce comportement particulier est lié à la possibilité d'isomérisation cis-trans autour de la liaison $\text{C}^1\text{-N}^1$, la conformation prise par le groupe acétamide déterminant la fréquence $\nu_{\text{N}^2\text{-H}^2}$ de la seconde fonction amide contenue dans la même molécule (4^1).

2.3.3. Etude des bandes d'absorption des vibreurs N-H chélatés.

Les tableaux V, VIa et VIb montrent que ces maximums d'absorption se répartissent en deux séries que nous avons nommées C_5 et C_7 et dont les fréquences sont respectivement comprises dans les domaines: $3410\text{-}3430\text{ cm}^{-1}$ et $3310\text{-}3375\text{ cm}^{-1}$ *. L'absorption C_5 provient de l'oscillateur $\text{N}^1\text{-H}^1$ et l'absorption C_7 de l'oscillateur $\text{N}^2\text{-H}^2$.

L'examen des composés II et IV montre que le maximum C_7 est caractéristique de la liaison hydrogène intramoléculaire ($\text{H}^2\text{...O}^1$) qui ferme un cycle à 7 atomes, seule possibilité dans ce cas; elle disparaît d'ailleurs dans les spectres des composés III et V. D'autre part, l'absorption C_5 est caractéristique de la liaison hydrogène intramoléculaire ($\text{H}^2\text{...O}^1$) qui ferme un cycle à 5 atomes; elle est en effet absente des spectres des composés II et IV et ne se retrouve que dans les spectres des composés III et V.

Les glissements de fréquences $\Delta\nu_5$ et $\Delta\nu_7$ auxquels conduisent ces deux liaisons hydrogène ont des valeurs relatives en accord .../...

* Dans le cas des composés $\text{V}(\text{X}, \text{Me})$, la fréquence C_5 s'élève jusqu'à $3438 \pm 5\text{ cm}^{-1}$ car l'effet de champ est plus faible que dans les dipeptides.

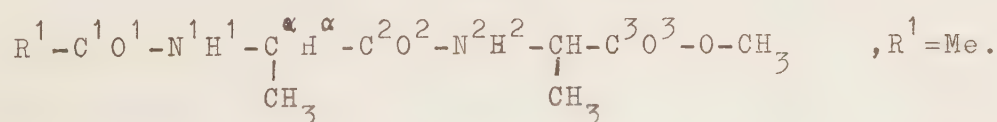
avec les considérations de la partie 2.1.1. sur leurs forces respectives. La géométrie de l'interaction ($H^2 \dots O^1$) est effectivement plus favorable que celle de la liaison hydrogène ($H^1 \dots O^1$). Ainsi, la spectroscopie infrarouge apporte un argument expérimental à l'opinion suivant laquelle les dipeptides I adoptent, lorsqu'ils sont dissous à température ordinaire en très faible quantité, dans un solvant inerte comme CCl_4 , les deux conformations cyclisées C_5 et C_7 qui contiennent respectivement 5 et 7 atomes dans le cycle de chélation et dont nous avons envisagé l'existence dans le paragraphe 2.1.

2.3.4. Discussion de l'attribution de S.I. MIZUSHIMA

L'attribution de S.I. MIZUSHIMA et coll. (^{11,18}) a été reprise par S.L. PORTNOVA et coll. (¹⁹) et par E.M. POPOV et coll. (²¹). Elle diffère fondamentalement de la nôtre sur l'attribution de la bande d'absorption C_5 que ces auteurs assignent à l'oscillateur N^1-H^1 libre de la conformation C_7 (Fig. 2); ils écartent ainsi l'éventualité de la liaison hydrogène ($H^1 \dots O^2$). Des explications variables selon les auteurs sont avancées pour rendre compte de la faible valeur de la fréquence C_5 , trop basse pour être due à un vibreur N-H normalement libre.

S.I. MIZUSHIMA et coll. supposent que la proximité des directions N^1-H^1 et $C^2=O^2$ dans le conformère C_7 perturbe la fréquence propre du groupe N^1-H^1 . E.M. POPOV et coll. considèrent que la fréquence $\nu_{N^1-H^1}$ du conformère C_7 est perturbée par l'existence de la liaison hydrogène ($H^2 \dots O^1$). Cela suppose que la fréquence ν_{N-H} des amides varie selon que le carbonyle de la fonction considérée participe ou non à une liaison hydrogène comme site accepteur. L'expérience montre qu'il n'en est rien puisque la fréquence de l'oscillateur N-H libre de la N-méthylacétamide par exemple est remarquablement constante lorsque l'auto-association des molécules est brisée par dilution progressive dans un solvant inerte.

S.L. PORTNOVA et coll. (¹⁹) ont examiné un dipeptide qui dérive de l'alanine et de formule VI(Ala, R^1):



.../...

Ce genre de composé se prête très bien, à notre avis, à la démonstration de l'existence des liaisons hydrogène ($H^1 \dots O^2$) et ($H^2 \dots O^3$). Les auteurs ont analysé le spectre du composé VI (Ala, Me) et ont décelé trois maximums d'absorption qu'ils situent vers 3330 cm^{-1} , 3440 cm^{-1} et 3460 cm^{-1} , le dernier apparaissant sous la forme d'un très faible épaulement.

Composé	Fréquences (cm^{-1})			
	C_7	C_5	L'	L
I (Met, Me, Et)	3332	3422	3442	/
VI (Met, Me)	3335	3420	(3440)* _{ép}	/
I (Gly, iPr, Me)	3335	3418	/	3461
VI (Gly, iPr)	3322	3425	/	3458

Tableau XI- Fréquences ν_{N-H} des dipeptides I et VI de la méthionine et de la glycine en solution diluée dans CCl_4 .

* Absorption de faible intensité.

Nous avons pour notre part examiné les dipeptides VI (Met, Me) et VI (Gly, iPr) de la méthionine et de la glycine, que nous avons comparés aux homologues I (Met, Me, Et) et I (Gly, iPr, Me). Nous verrons dans la partie 3.2.1. que le résidu méthionyle ne se distingue pas fondamentalement du résidu alanyle. Les fréquences des composés examinés sont rassemblées dans le tableau XI et les spectres sont tracés sur les figures 17a et 17b.

On constate sur ce tableau que nous sommes en désaccord avec S.L. PORTNOVA et coll. sur les positions des deux maximums de haute fréquence; les valeurs que nous avons mesurées sont tout à fait compatibles avec la répartition des maximums dans les séries C_7 , C_5 , L' et L que nous avons proposée dans la partie 2.3.1.

L'étude des composés modèles II, III et V permet de prévoir dans un dipeptide du type VI l'existence de trois liaisons hydrogène (Fig. 18):

- Les interactions ($H^1 \dots O^2$) et ($H^2 \dots O^3$) qui peuvent coexister au sein de la même structure proche de la complète extension.
- L'interaction ($H^2 \dots O^1$) qui conduit aux conformations C_7 .

.../...

Nous verrons dans la partie 2.4.1. que les liaisons hydrogène qui ferment un cycle à 5 atomes sont bien plus faibles dans les composés I, III et V comportant une chaîne latérale que dans les composés homologues qui dérivent de la glycine. Ainsi, la contribution de l'interaction supplémentaire ($H^2 \dots O^3$) ne perturbe pas notablement l'équilibre conformère $C_5 \rightleftharpoons$ conformère C_7 dans le cas de la méthionine; sa présence se manifeste simplement par un accroissement de l'intensité du maximum C_5 (Fig. 17a) qui est caractéristique des interactions ($H^1 \dots O^2$) et ($H^2 \dots O^3$). Il n'en est pas de même dans les dérivés de la glycine où l'équilibre conformère $C_5 \rightleftharpoons$ conformère C_7 du dipeptide I est déplacé au profit du conformère C_5 dans le dérivé VI; on observe en effet sur la figure 17 b une nette diminution du maximum C_7 en même temps qu'une augmentation du maximum C_5 .

Cet effet de variation inverse des intensités des bandes C_5 et C_7 permet donc de rejeter l'attribution de S.I. MIZUSHIMA et d'affirmer l'existence des liaisons hydrogène ($H^1 \dots O^2$) (conformation C_5) dans les composés I, III et V, et ($H^2 \dots O^1$) (conformation C_7) dans les composés I, II et IV.

2.4.- INTERPRETATION DES RESULTATS EXPERIMENTAUX

2.4.1.- Commentaires relatifs à la conformation C_5 .

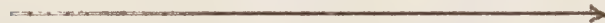
La forme C_5 est la seule disposition cyclisée possible pour les composés de formule III. En examinant systématiquement les spectres de ces dérivés dissous en très faible quantité dans CCl_4 , on observe de légères différences qui peuvent être interprétées par des modifications de conformation liées à la nature des substituants R et R^2 .

La liaison hydrogène ($H^1 \dots O^2$) ne peut exister que si la distance $d(H^1, O^2)$ est suffisamment courte; nous avons vu dans la partie 2.1.1. que, dans le cas le plus favorable qui est celui de la structure plane étirée, cette distance ne peut s'abaisser au dessous de $2.14 \overset{\circ}{\text{Å}}$ environ, limite qui excède notablement l'espacement $1,75 \overset{\circ}{\text{Å}}$ qui est considéré comme un optimum pour l'établissement d'une liaison hydrogène (³⁶). Si l'on tient

compte en outre du fait que la disposition plane étirée n'est vraisemblable, par raison de symétrie, que pour les dérivés de la glycine, il est logique d'envisager dans les autres cas un gauchissement de la molécule dû à l'encombrement stérique de la chaîne latérale R, et par conséquent un affaiblissement de la liaison hydrogène ($H^1 \dots O^2$).

L'expérience confirme ces prévisions et l'évolution attendue est mise en évidence par spectroscopie infrarouge sur les composés $III(X, Me)$. L'enregistrement obtenu (Fig.19) se modifie en effet systématiquement en fonction de la nature du substituant R; on constate que la bande C_5 , située vers 3415 cm^{-1} , s'estompe progressivement au profit de l'absorption de plus haute fréquence (3435 cm^{-1}) qui caractérise l'oscillateur N^1-H^1 non engagé dans une liaison hydrogène. L'amplitude de ce phénomène, qui traduit la diminution de la stabilité de la forme C_5 , est déterminée par l'encombrement stérique de la chaîne latérale R.

X :	Gly	Ala	Nle	Leu	Val
R :	H	Me	nBu	iBu	iPr



 Stabilité décroissante de la conformation C_5 des composés $III(X, Me)$.

Ce résultat indique que le gauchissement de la molécule et l'affaiblissement de la liaison hydrogène ($H^1 \dots O^2$) qu'il entraîne, résultent d'un effet stérique auquel participe le groupe latéral R; on peut envisager (Fig.20 b) une répulsion entre R et O^1 à laquelle s'ajoute, dans le cas des dérivés $III(X, R^2)$, une interaction répulsive entre R et le groupe R^2 qui est en position trans par rapport à O^2 . Cette seconde contribution explique en effet les différences constatées entre les spectres des dérivés $III(X, Me)$ et $III(X, Et)$, lorsque X n'est pas le résidu glycyle. La conformation cyclisée C_5 est systématiquement défavorisée dans le cas des homologues N-éthylés et l'on observe une variation de l'intensité relative des bandes d'absorption situées à 3415 et 3435 cm^{-1} quand on passe des composés $III(X, Me)$ aux modèles $III(X, Et)$ (Fig.21).

.../...

Les interactions stériques que nous venons de mettre en évidence conduisent à des valeurs des angles $(\varphi_{C_5})_{III}$ et $(\psi_{C_5})_{III}$, correspondant à la conformation C_5 des composés III, qui s'écartent des valeurs nulles correspondant à la structure plane étirée. L'interaction entre R et O^1 donne à l'angle $(\varphi_{C_5})_{III}$ une valeur positive, mais probablement inférieure à 40° environ, limite au-delà de laquelle il semble difficile d'envisager l'existence de la liaison hydrogène ($H^1 \dots O^2$). De même, l'interaction répulsive entre R et R^2 (Fig. 20b) donne à l'angle $(\psi_{C_5})_{III}$ une valeur un peu inférieure à 360° , mais probablement supérieure à 320° environ pour les mêmes raisons d'existence de la liaison hydrogène ($H^1 \dots O^2$).

L'intérêt de l'étude des composés $V(X, Me)$ provient de l'absence de la répulsion entre les groupes R et R^2 puisque ce dernier occupe la position syn par rapport à l'oxygène O^2 (8) (Fig. 20c); dans ces composés, il ne subsiste donc que la répulsion entre O^1 et R. Les spectres de ces composés, à l'exception du comportement singulier du dérivé $V(Gly, Me)$ de la glycine (tableau VI b, Fig. 13) probablement dû au caractère insuffisamment accepteur de l'atome O^2 , montrent que la conformation C_5 est pratiquement la seule présente, puisque la bande d'absorption du vibreur N^1-H^1 libre se réduit à un très faible épaulement situé vers 3460 cm^{-1} .

Le rapprochement des résultats obtenus sur les composés III et V montre qu'un gauchissement de la forme C_5 provenant de l'interaction entre O^1 et R ne suffit pas à rompre la liaison hydrogène ($H^1 \dots O^2$). Mais l'addition à cette première déformation d'une seconde contrainte répulsive interne comme celle qui existe entre les radicaux R et R^2 dans les dérivés $III(X, R^2)$ provoque généralement l'apparition de structures ouvertes. Il est donc probable que la cause immédiate de la rupture de la liaison hydrogène ($H^1 \dots O^2$) est une diminution de l'angle azimutal ψ autour de la liaison $C^\alpha-C^2$. Si l'on tient compte des considérations que nous avons faites sur les fréquences des vibreurs N-H libres des dipeptides (partie 2.3.2.)

il est possible d'avoir une idée de la conformation des structures ouvertes des composés III: la fréquence 3435 cm^{-1} correspond à un vibreur N-H entouré de deux liaisons C-C, ce qui est compatible avec la conservation de l'angle $(\phi_{C_5})_{III}$ dans les structures ouvertes.

Une étude par résonance magnétique nucléaire des composés III et V est actuellement en cours. Nous avons établi la courbe de KARPLUS qui lie la constante de couplage $^3J_{H^1H^\alpha}$ entre les protons vicinaux H^1 et H^α à l'angle dièdre θ défini par les plans contenant respectivement les atomes H^1, N^1, C^α et N^1, C^α, H^α ⁽⁴²⁾ (Fig.22). L'angle dièdre θ est lié à l'angle azimutal ϕ par la relation suivante, valable pour les dipeptides de la série I.

$$\phi = 240^\circ \pm \theta$$

A l'aide de cette courbe de KARPLUS, nous avons pu déterminer les angles $(\phi_{C_5})_{III}$ et $(\phi_{C_5})_V$ ⁽⁴⁵⁾ qui sont rassemblés dans le tableau XII.

Nature de l'acide aminé	R	$\phi_{C_5} (^\circ)$			$\Delta\nu_5 (\text{cm}^{-1})$
		V(X, Me)	III (X, Me)	I (X, R ¹ , R ²)	
Gly	H		0	0	43
Ala	Me	17	21	19	31
Abu	Et	17			28
Nle	nBu	17	26	22	20
Leu	iBu	23	29	26	17
Val	iPr	26	29	28	15

Stabilité décroissante de la liaison hydrogène $(H^1 \cdots O^2)$

Tableau XII-Angles azimutaux ϕ_{C_5} des conformations C_5 des composés V, III, mesurés par R.M.N. et estimation de l'angle ϕ_{C_5} de la conformation des dipeptides I, comparé au glissement de fréquence $\Delta\nu_5$ qui caractérise la liaison hydrogène $(H^1 \cdots O^2)$ dans les dipeptides I(X, Me; Me).

* Les constantes de couplage $^3J_{H^1H^\alpha}$ sont corrigées de l'effet d'électronégativité des substituants et ramenées au cas de la N-méthylacétamide par la formule de C.N.BANWELL et N.SHEPPARD ⁽⁴⁴⁾.

On constate que l'angle φ_{C_5} mesuré sur les composés V(X,Me) pour un résidu X donné est systématiquement inférieur au même angle mesuré sur les composés III(X,Me) lorsque X n'est pas le résidu glycyle. Nous expliquons cette différence par le comportement différent de la chaîne latérale dans l'un et l'autre composés. Considérons par exemple les composés V(Val,Me), III(Val,Me) et III(Val,Et), sur lesquels nous avons mesuré les constantes de couplage $^3J_{H^\alpha H^\beta}$ autour de la liaison $C^\alpha-C^\beta$ et $^3J_{H^1 H^\alpha}$ autour de la liaison N^1-C^α ; ces dernières figurent dans le tableau XIII en même temps que les angles φ qui correspondent aux valeurs $^3J_{H^1 H^\alpha}$.

Composé	$^3J_{H^\alpha H^\beta}(\text{Hz})^*$	$^3J_{H^1 H^\alpha}(\text{Hz})$	$\varphi_{C_5} (^\circ)$
V(Val,Me)	5,5	9,6	26
III(Val,Me)	7,5	10,0	29
III(Val,Et)	9,1	10,5	33

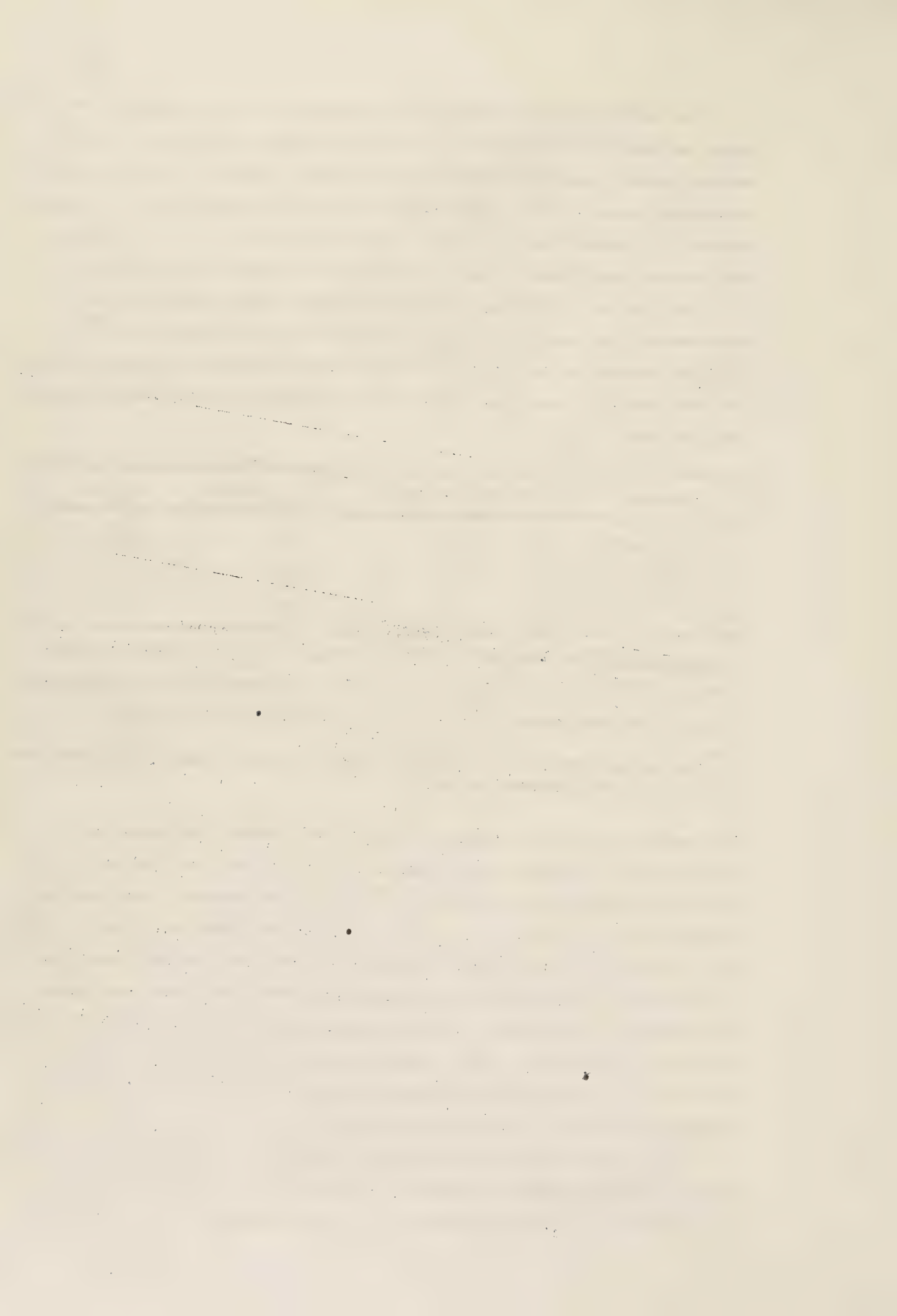
Tableau XIII- Constantes de couplage $^3J_{H^\alpha H^\beta}$ entre les protons H^α et H^β et $^3J_{H^1 H^\alpha}$ entre les protons H^1 et H^α mesurées dans les composés V et III qui dérivent de la valine.

* Les constantes de couplage $^3J_{H^\alpha H^\beta}$ ne sont pas corrigées des effets d'électronégativité.

Les conventions de l'indexation de la chaîne latérale de la valine sont représentées figure 23 ainsi que les trois états stables autour de la liaison $C^\alpha-C^\beta$, correspondant aux angles azimutaux $\chi_1 = 60^\circ, 180^\circ$ et 300° et aux valeurs de l'angle dièdre $\theta' = 60^\circ, 60^\circ$ et 180° . M.KARPLUS a montré que les constantes de couplage entre protons vicinaux portés par deux carbones tétragonaux variaient avec la valeur de l'angle dièdre θ' (⁴⁶); un angle dièdre $\theta' = 60^\circ$ conduit à une constante de couplage voisine de 2-4 Hz, notablement inférieure à la valeur correspondant à $\theta' = 180^\circ$ (10-12 Hz environ).

Le tableau XIII montre que la chaîne latérale de la valine adopte plutôt dans le composé V(Val,Me) une disposition qui correspond à l'angle dièdre $\theta' = 60^\circ$; puisqu'il ne subsiste

.../...



plus dans ce composé que la répulsion entre O^1 et R, (Fig.20c) il est logique de penser que la valeur $\theta' = 60^\circ$ correspond à l'angle $\chi_1 = 180^\circ$ qui rend minimale cette répulsion (Fig.24a). Dans les composés III par contre, la chaîne latérale est soumise aux deux contraintes répulsives entre O^1 et R d'une part, R et R^2 d'autre part (Fig.20b) et le tableau XIII montre alors que la chaîne latérale tend à occuper préférentiellement la disposition qui correspond à $\theta' = 180^\circ$, soit $\chi_1 = 300^\circ$ (Fig.24b). La disposition $\chi_1 = 300^\circ$, comparée à celle qui correspond à $\chi_1 = 180^\circ$, accroît la répulsion stérique entre R et O^1 ; cela explique la variation de l'angle ϑ_{C_5} mesuré sur les composés V(Val,Me) et III(Val,Me), qui traduit un gauchissement accru de la conformation C_5 .

Dans le cas des dipeptides de formule $I(X, R^1, R^2)$, il est raisonnable de penser que la forme exacte de la structure cyclisée C_5 , caractérisée sur les spectres infrarouges par la bande d'absorption située vers $3420 \pm 10 \text{ cm}^{-1}$ (Tableau V), est déterminée par l'équilibre qui s'établit entre la force attractive de la liaison hydrogène ($H^1 \dots O^2$) et les répulsions stériques qui s'exercent entre d'une part O^1 et R, d'autre part entre R et H^2 (Fig.20a). Le rayon van der Waals⁽³⁷⁾ d'un atome d'hydrogène ($1,20 \text{ \AA}$) étant inférieur à celui d'un groupe méthyle ($1,85 \text{ \AA}$) il est naturel de supposer que l'angle ϑ qui est associé à la conformation C_5 des dérivés I est compris entre les valeurs mesurées respectivement sur les composés modèles V et III. Cette remarque nous conduit à considérer qu'une valeur approximative $(\vartheta_{C_5})_I$, caractéristique de la conformation C_5 des dipeptides I peut être obtenue en prenant la moyenne des deux valeurs ϑ_{C_5} trouvées expérimentalement par résonance magnétique nucléaire sur les composés V et III (Tableau XII).

Il nous a semblé utile de comparer les angles $(\vartheta_{C_5})_I$ ainsi obtenus aux écarts $\Delta\nu_5$ mesurés sur les spectres des dipeptides $I(X, Me, Me)$ (ces derniers donnant la meilleure valeur de l'écart $\Delta\nu_5$ car les vibreurs N^1-H^1 et N^2-H^2 libres donnent naissance à des bandes d'absorption distinctes, sauf dans le cas de la glycine). La différence $\Delta\nu_5$ entre les fréquences du vibreur

.../...

N^1-H^1 libre ou engagé dans la liaison hydrogène ($H^1...O^2$) qui ferme la conformation C_5 est en effet liée à la force de l'interaction attractive ($H^1...O^2$), donc à la disposition relative des trois atomes N^1 , H^1 et O^2 . On attend donc logiquement une corrélation entre l'écart Δv_5 et l'angle $(\theta_{C_5})_I$; Le tableau XII fait clairement apparaître que ces deux grandeurs varient en sens inverse l'une de l'autre. Il apparaît ainsi, comme prévu, que la valeur de l'écart Δv_5 est liée à l'encombrement stérique de la chaîne latérale R.

Nous ne disposons pas sur l'angle ψ_{C_5} qui caractérise la conformation C_5 de renseignements aussi précis que sur l'angle θ_{C_5} . On peut supposer toutefois que, la torsion autour de la liaison $C^\alpha-C^2$ provenant d'une interaction répulsive entre H^2 et R probablement moins intense que la répulsion stérique entre O^1 et R (Fig. 20a), l'amplitude du gauchissement autour de la liaison $C^\alpha-C^2$ doit être légèrement inférieure à celle du gauchissement autour de la liaison N^1-C^α . Ceci entraîne que la valeur $(\psi_{C_5})_I$ doit être comprise entre les valeurs $360^\circ - (\theta_{C_5})_I$ et 360° , en première approximation.

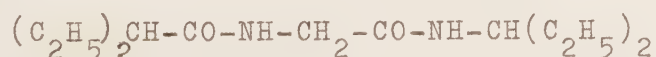
2.4.2. Commentaires relatifs à la conformation C_7 .

Nous avons signalé dans la partie 2.1. que la liaison hydrogène ($H^2...O^1$) était compatible avec deux conformations dites C_7 équatoriale et C_7 axiale, respectivement caractérisées par les couples d'angles azimutaux:

$$C_{7\text{éq}} : \theta \# 105^\circ, \psi \# 230^\circ$$

$$C_{7\text{ax}} : \theta \# 255^\circ, \psi \# 130^\circ$$

Examinons le cas particulier des dérivés de la glycine où il n'y a pas lieu de distinguer les formes axiale et équatoriale. Une étude par résonance magnétique nucléaire du dipeptide de formule



utilisant les résultats du dosage conformationnel des espèces analogues effectué par M. AVIGNON et P. V. HUONG⁽⁴⁷⁾, nous a permis de déterminer expérimentalement la valeur de l'angle $(\theta_{C_7})_I$ qui caractérise la conformation C_7 des dipeptides de

la glycine⁽⁴⁵⁾. Nous avons trouvé $(\delta_{C_7})_I \neq 105^\circ$, valeur qui correspond très exactement à celle que nous avons prévue par le calcul très simple de la partie 2.1.

L'étude des composés I qui dérivent des amino-acides ramifiés ($R \neq H$) exige d'abord que l'on précise si la chaîne latérale R est en position axiale ou équatoriale lorsque la molécule adopte la forme cyclisée C_7 . Nous avons donné dans la partie 2.1. les raisons qui semblent indiquer que la conformation $C_{7\text{éq}}$ est favorisée. Du point de vue expérimental, plusieurs arguments viennent soutenir cette hypothèse.

Si l'on compare tout d'abord les spectres d'absorption infrarouge des composés II(Ala,Me) et IV(Me) qui ne peuvent se cycliser que sous la forme C_7 , on observe que l'existence de l'interaction $(H^2 \dots O^1)$ conduit à des glissements de fréquence très différents dans les deux cas. A cause de la présence du cycle pyrrolidine qui fixe l'angle azimutal δ aux alentours de 120° , le dérivé IV(Me), préparé à partir de la proline, ne peut adopter que la disposition C_7 équatoriale et l'on constate que l'écart $\Delta\nu_7$ est alors voisin de 135 cm^{-1} (Tableau VIa). Au contraire, la forme $C_{7\text{éq}}$ est très improbable dans le cas du composé II(Ala,Me), dérivé de la N-méthylalanine, car les liaisons N^1-CH_3 et $C^\alpha-C^\beta H_3$ y seraient en superposition (Fig. 25a) et la valeur $\Delta\nu_7 = 77 \text{ cm}^{-1}$ que l'on observe dans ce modèle (Tableau VIa) doit donc être considérée comme caractéristique d'une conformation $C_{7\text{ax}}$ (Fig. 25b). Pour la plupart des dipeptides I, les écarts $\Delta\nu_7$ mesurés (Tableau V) sont compris entre 110 et 135 cm^{-1} ; tout cela s'interprète de façon cohérente si l'on admet que la disposition C_7 privilégiée est équatoriale. On remarque d'autre part (Tableau XIV) que les écarts de fréquence $\Delta\nu_7$ mesurés sur les dipeptides I(X,Me,Me) augmentent généralement lorsque l'encombrement stérique de la chaîne latérale augmente. On assiste donc à un accroissement de stabilité de la liaison hydrogène $(H^2 \dots O^1)$, phénomène que l'on ne prévoit pas dans la conformation C_7 axiale étant donnée la disposition de la chaîne latérale. On ne peut toutefois attribuer à la variation $\Delta\nu_7$ une signification aussi précise que celle de $\Delta\nu_5$ dans la partie 2.4.1. car la position de la bande d'absorption C_7

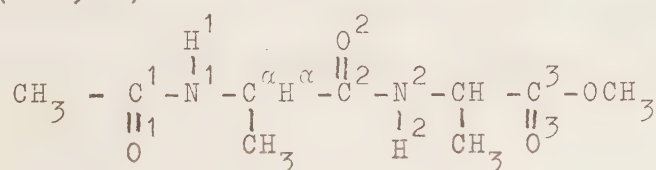
au profil assez plat n'est pas connue avec une bonne précision.

Amino-acide de départ	R	$\Delta\nu_7$ (cm ⁻¹)
Gly	H	116
Ala	Me	121
Abu	Et	131
Nlc	nBu	133
Leu	iBu	133
Val	iPr	135

Tableau XIV- Glissements de Fréquence $\Delta\nu_7$ mesurés sur les Dipeptides I(X,Me,Me).

L'existence de la conformation C_{7eq} découle également de l'examen systématique des bandes L et L' observées sur les spectres d'absorption infrarouge des dipeptides I. Nous avons montré dans la partie 2.3.2. que la fréquence ν_{N-H} de l'oscillateur N^1-H^1 libre dépend de l'orientation de ce vibreur par rapport aux liaisons issues du carbone adjacent C^α . Lorsque la direction N^1-H^1 est approximativement superposée à $C^\alpha-H^\alpha$, ce qui correspond à un angle azimutal ϕ de 240° , la fréquence $\nu_{N^1-H^1}$ est voisine de 3460 cm^{-1} . Si, au contraire, la projection de NEWMAN de la liaison N^1-H^1 se rapproche de celle de $C^\alpha-C^\beta$ ($\phi=120^\circ$) la fréquence $\nu_{N^1-H^1}$ s'abaisse à 3445 cm^{-1} . Or la première disposition se trouve réalisée dans la forme C_{7ax} et la seconde dans la structure C_{7eq} (Fig.8). Il suffit alors de considérer les résultats rassemblés dans le tableau V et de constater l'absence des bandes L à 3460 cm^{-1} dans le cas des dipeptides I(X,Me,Et) et au contraire la présence d'un maximum d'absorption L' situé à 3445 cm^{-1} sur les spectres des homologues N-méthylés I(X,Me,Me) pour trancher en faveur de la structure C_7 équatoriale.

Rappelons que V.F.BYSTROV et coll.⁽²⁰⁾ qui ont tenté de résoudre ce problème, ont conclu en faveur de la forme axiale à partir de mesures effectuées sur un dipeptide dérivé de l'alanine VI(Ala,Me).



.../...

L'opinion de ces chercheurs est principalement fondée sur l'interprétation du spectre de résonance magnétique nucléaire de ce composé et plus particulièrement sur la valeur mesurée de la constante de couplage $^3J_{H^1H^\alpha}$, laquelle est après correction trouvée égale à 8,5 Hz dans le cas de la conformation C_7 . Ce résultat expérimental peut être interprété de façon toute différente en ayant recours à la courbe de KARPLUS que nous avons établie ^(42,45) (Fig.22). L'ordonnée 8,5 Hz y est en effet associée à un angle Φ voisin de 100° , qui est donc pratiquement égal à celui que nous considérons comme caractéristique de la conformation C_7 équatoriale ($\Phi = 105^\circ$). Le désaccord réside donc essentiellement dans le tracé de la courbe de KARPLUS comme le montre la figure 22 et en particulier dans la valeur de la constante de couplage qui correspond à l'angle dièdre $\theta = 0^\circ$ ($\Phi = 240^\circ$). Les auteurs l'évaluent à $9,3 \pm 0,5$ Hz alors que cette même valeur déduite de la mesure expérimentale que nous avons faite avec l'isoquinuclidone n'excède pas $5,8 \pm 0,2$ Hz. ⁽⁴²⁾.

Toutes les considérations qui viennent d'être exposées nous conduisent donc à conclure que la conformation C_7 , qui est adoptée par les dipeptides de formule I, correspond à une disposition équatoriale définie par des angles azimutaux Φ et Ψ proches des valeurs

$$\Phi = 105 \pm 5^\circ \quad \Psi = 230 \pm 10^\circ$$

2.4.3. Commentaires relatifs aux Formes Ouvertes.

En suivant l'évolution du spectre d'absorption infrarouge des dipeptides I en fonction de la température, on observe par élévation de température une diminution de l'intensité des bandes C_7 et C_5 au profit des maximums L, L' et L" (Fig.14). Il semble donc que; malgré l'existence possible de trois conformations cyclisées différentes (C_5 et C_{7eq} identifiées de façon sûre et l'éventualité C_{7ax}), une élévation de température puisse faire apparaître des structures ouvertes.

Il est à remarquer que l'apparition de formes ouvertes ne s'accompagne pas de l'apparition de nouvelles bandes d'absorption, mais au contraire de l'augmentation d'intensité

des bandes L, L' et L'' qui préexistent dans les spectres des composés I. Si l'on se reporte à la partie 2.3.2. où nous avons établi la correspondance entre la fréquence $\nu_{N^1-H^1}$ du vibreur N^1-H^1 libre et l'état rotationnel de la liaison N^1-C^α , on voit que les formes ouvertes sont certainement caractérisées par un angle azimutal Φ voisin de 0° (superposition des liaisons N^1-H^1 et $C^\alpha-C^2$) ou de 120° (superposition des liaisons N^1-H^1 et $C^\alpha-C^\beta$) dans le cas des dipeptides possédant une chaîne latérale.

La spectroscopie infrarouge ne permet pas d'obtenir plus de renseignements conformationnels sur ces formes ouvertes; nous avons alors tenté d'en apprécier le pourcentage à la température ambiante en dosant séparément les populations des conformères C_5 et C_{7eq} . La méthode de dosage spectroscopique de la forme C_5 a été proposée par M. AVIGNON et P. V. HUONG ⁽⁴⁷⁾; son principe consiste à déterminer le coefficient d'extinction molaire ϵ_{C_5} du maximum d'absorption C_5 caractéristique de la conformation C_5 , à partir du composé III(Gly, Et) qui adopte exclusivement cette dernière forme (tableau VIb). De façon similaire, E. M. POPOV et coll. ⁽²¹⁾ ont déterminé le coefficient d'extinction molaire ϵ_{C_7} de la bande d'absorption C_7 caractéristique de la conformation C_7 à partir du composé IV(Me) qui adopte quasi exclusivement la forme C_7 équatoriale, mais les auteurs ne précisent pas sa valeur. Nous avons donc utilisé les valeurs $\epsilon_{C_5} \neq 135 \text{ l} \cdot \text{mole}^{-1} \times \text{cm}^{-1}$ déterminée par M. AVIGNON et P. V. HUONG ⁽⁴⁷⁾ et $\epsilon_{C_7} \neq 80 \text{ l} \cdot \text{mole}^{-1} \times \text{cm}^{-1}$ que nous avons déterminé nous-même. Les résultats des dosages effectués sur les dipeptides I(X, Me, Me) sont indiqués dans le tableau XV, où nous avons fait figurer les pourcentages déterminés par M. AVIGNON et P. V. HUONG et par E. M. POPOV et coll.

On constate sur le tableau XV que les pourcentages des conformères C_5 et C_7 sont à peu près les mêmes pour tous les dipeptides à chaîne latérale et que leur somme avoisine 100% à la température ambiante. Cela montre que le pourcentage des formes ouvertes de ces dipeptides est négligeable dans ces conditions.

Dipeptide	n_{C_5} : Population C_5 (%)	n_{C_7} : Population $C_{7\text{éq}}$ (%)
I(Gly, Me, Me)	40* (52)*	
I(Ala, Me, Me)	27 (26)*	76 54**
I(Abu, Me, Me)	26	78
I(Nle, Me, Me)	30*	67
I(Leu, Me, Me)		75
I(Val, Me, Me)	(25)*	74 70**

Tableau XV - Dosage des populations des conformères C_5 et $C_{7\text{éq}}$ des dipeptides I(X, Me, Me) par spectroscopie infrarouge, à partir des bandes d'absorption C_5 ($\epsilon_{C_5} \# 135 \text{ l x mole}^{-1} \text{ x cm}^{-1}$)⁽⁴⁷⁾ et C_7 ($\epsilon_{C_7} \# 80 \text{ l x mole}^{-1} \text{ x cm}^{-1}$).

* Valeurs déterminées par M.AVIGNON et P.V.HUONG⁽⁴⁷⁾; les pourcentages entre parenthèses correspondent aux dipeptides I(X, Me, Et).

** Valeurs déterminées par E.M.POPOV et coll.⁽²¹⁾

2.4.4.-Conclusions

Nous avons rassemblé l'essentiel de nos conclusions relatives aux dipeptides I(X, Me, Me) et IV(Me) sur le tableau XVI en y indiquant les caractéristiques (angles azimutaux ϕ et ψ et population n) des deux conformations qui ont été effectivement reconnues. Les valeurs n marquées d'un astérisque ont été calculées par M.AVIGNON et P.V.HUONG grâce à une méthode que ces auteurs ont déjà décrite⁽⁴⁷⁾; celles marquées d'un double astérisque sont dues à E.M.POPOV et coll.⁽²¹⁾.

.../...

Caractéristiques des Conformations	I (Gly, Me, Me)	I (Ala, Me, Me)	I (Abu, Me, Me)	I (Nle, Me, Me)	I (Leu, Me, Me)	I (Val, Me, Me)	IV (Me)
C ₅	0	19		22	26	28	////
	0	340-360		340-360	335-360	330-360	////
	40*	27		30*		25*	////
C ₇ éq	105	105	105	105	105	105	100-120
	230	230	230	230	230	230	240
		76, 54**	78	67	75	74, 70**	100

Tableau XVI.- Caractéristiques et Populations des conformations expérimentalement reconnues dans les dipeptides I(X, Me, Me) et IV(Me)
 (t = 25°C, solution diluée dans CCl₄; C # 1,5 10⁻⁴ mole.l⁻¹) (Cf. Tableaux XII et XV)

CHAPITRE III

3- ANALYSE CONFORMATIONNELLE DE DIPEPTIDES A CHAÎNE LATÉRALE ACTIVE.

Dans le chapitre précédent, nous avons traité le cas des dipeptides dont la chaîne latérale aliphatique n'a qu'un effet stérique sur les conformations étudiées; nous avons pu ainsi étudier les interactions qui s'établissent entre deux fonctions amide. Cependant, les sites actifs des protéines et leurs portions désordonnées contiennent généralement des résidus peptidiques dont le substituant latéral n'est pas entièrement paraffinique; tel est le cas des segments séryle, thréonyle, histidyle, aspartyle, etc... A l'intérieur des séquences désorganisées des protéines il s'exerce souvent des interactions plus spécifiques entre les groupes latéraux et l'enchaînement principal, qui perturbent localement les conformations usuelles α hélicoïdales ou β . Les polypeptides sont des modèles trop spécifiques pour que ces forces s'y reproduisent. On peut considérer que les dipeptides sont bien adaptés pour mettre en évidence des interactions à courte distance entre le substituant et les deux fonctions amide contiguës.

Nous avons donc abordé l'étude des dipeptides à chaîne latérale active, par spectroscopie infrarouge, en solution diluée dans CCl_4 ; ce solvant n'est évidemment pas comparable au milieu naturel des protéines, mais c'est un des solvants qui se prête le mieux à une étude physicochimique. Dans ce travail, nous avons d'ailleurs examiné en plus de résidus qui sont présents dans les protéines, des analogues artificiels, mais qui présentent un intérêt du point de vue de l'influence des interactions sur la conformation. C'est ainsi que nous nous sommes intéressé à divers acides aminés dont le substituant latéral contient une fonction caractéristique plus ou moins éloignée de l'atome de carbone C^α :

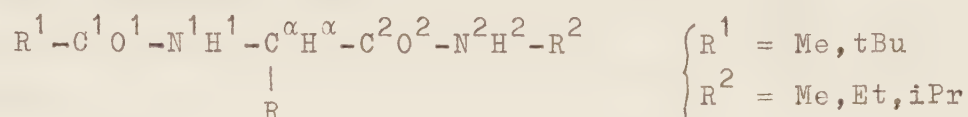
noyau aromatique : phénylalanine et O.benzyl-tyrosine.

fonction thioéther: méthionine et S.éthylcystéine.

fonction hydroxyle: sérine et homosérine.

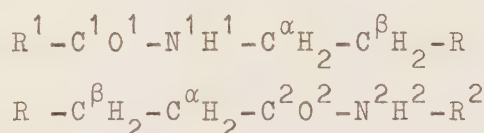
fonction amide : asparagine et glutamine.

Les composés examinés ont tous la formule générale I.



La nature du substituant latéral R dépend de l'acide-amino de départ.

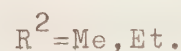
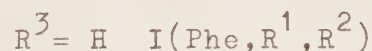
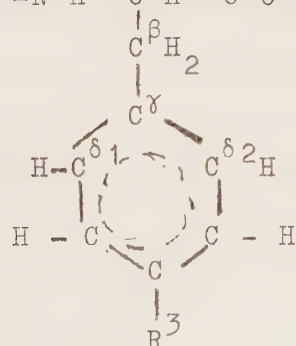
Toutes les considérations que nous avons développées dans le chapitre 2 restent valables et nous nous attacherons aux possibilités d'interaction entre la chaîne latérale R et le squelette peptidique. Lorsque cela est nécessaire, nous considérerons des composés modèles de ces dipeptides, représentant les parties amont ou aval de la molécule et dont les formules générales sont:



Nous chercherons à mettre en évidence les interactions spécifiques entre la chaîne latérale R et l'une ou l'autre des fonctions amide.

3.1.-DYPEPTIDES DONT LA CHAÎNE LATÉRALE CONTIENT UN CYCLE AROMATIQUE.

Les dipeptides étudiés dérivent de la phénylalanine ou de la O.benzyl tyrosine et ont comme formule:



Ils peuvent être comparés au dipeptide qui dérive de la leucine dont la chaîne latérale présente aussi une ramification sur l'atome de carbone C^γ , et dont le comportement a été étudié dans le chapitre 2.

Nous avons représenté sur la figure 26 les spectres d'absorption des dipeptides I(Phe,Me,Me) et I(Leu,Me,Me) et rassemblé dans le tableau XVII les fréquences ν_{N-H} de tous les dipeptides examinés.

On constate que les attributions qui ont été proposées pour les dérivés à chaîne latérale paraffinique (partie 2.3.1.), restent valables pour les composés dont le substituant latéral contient un noyau aromatique.

La figure 26 met en évidence un affaiblissement notable du maximum d'absorption C_7 dans le spectre du dipeptide I(Phe,Me,Me) par rapport à celui du dipeptide I(Leu,Me,Me) de la leucine.

Composé	Fréquences (cm^{-1}) ^a				$\Delta\nu_5$ (cm^{-1})	$\Delta\nu_7$ (cm^{-1})	n_{C_7} (%)
	C_7	C_5	L'	L			
I(Phe,Me,Me)	3340	3421	3443	3454	22	114	45
I(Phe,Me,Et)	3325	3421	3441	//////	20	116	
I(Tyr(BZL),Me,Me)	3340*	3420	3445	3455	25	115	
I(Tyr(BZL),Me,Et)	3330*	3422	3442	//////	20	112	
I(Phe,tBu,Me)	3335	<u>3438</u>	<u>3456</u>	3456	18	121	
I(Leu,Me,Me)	3330	(3427) eq.	3444	3463	17	133	75

Tableau XVII- Fréquences ν_{N-H} de dipeptides à chaîne latérale aromatique, comparées à celle du dipeptide de la leucine; pourcentage n_{C_7} du conformère C_{7eq} .

^a: Les fréquences soulignées sont élevées de 10 cm^{-1} par la présence du groupe $R^1 = t\text{Bu}$.

*: Fréquences correspondant à des bandes d'absorption peu intenses.

.../...

Cette diminution s'accompagne d'une augmentation de l'intensité de la bande d'absorption C_5 , ce qui traduit un accroissement de la population de l'isomère de conformation C_5 . Au contraire, le glissement de fréquence $\Delta\nu_5$, qui caractérise la force de la liaison hydrogène ($H^1 \dots O^2$) qui stabilise cette disposition reste faible et voisin de 20 cm^{-1} . On constate aussi que la fréquence $\nu_{N^2-H^2}$ du vibreur libre N^2-H^2 du dipeptide I(Phe,Me,Me) est inférieure d'une dizaine de cm^{-1} à celle du dipeptide homologue de la leucine.

Nous pensons que cet abaissement de la fréquence désignée L dans le tableau XVII est dû à l'existence d'une interaction qui s'établit entre le dipôle N^2-H^2 et le noyau aromatique de la chaîne latérale. On constate en effet en examinant les modèles de DREIDING que la conformation C_5 est compatible avec une telle interaction et correspond alors aux angles azimutaux $\phi \neq 25^\circ$ (analogie avec le dipeptide de la leucine), $\psi \neq 0^\circ$, $\chi_1 \neq 180^\circ$ et $\chi_2 = 60-90^\circ$ (Fig.27).

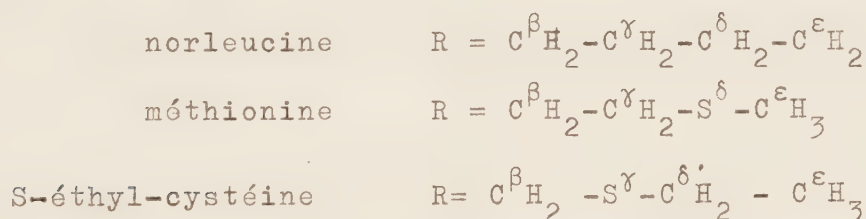
Certains faits expérimentaux bien connus peuvent être considérés comme des arguments favorables à notre interprétation. On sait en effet que la bande d'absorption ν_{N-H} libre de la N-méthylacétamide est dédoublée lorsque ce composé est examiné à l'état dissous dans un mélange de tétrachlorure de carbone et de toluène. Mesurée dans le tétrachlorure de carbone, la fréquence ν_{N-H} libre est de 3473 cm^{-1} ; l'addition de toluène fait apparaître un second maximum situé à 3442 cm^{-1} , qui persiste seul lorsque l'on opère dans le solvant aromatique pur. Cette constatation indique que le vibreur N-H des amides est capable d'entrer en interaction avec les électrons π des noyaux aromatiques. Une observation analogue a déjà été rapportée dans le cas des alcools aromatiques (5a, 48 a et b).

Lorsque le dipeptide examiné porte un substituant latéral qui contient un noyau aromatique, on peut donc attribuer à l'existence simultanée (Fig.27) de deux attractions intramoléculaires la plus grande stabilité de la conformation C_5 et la fréquence relativement basse du maximum d'absorption L (Tableau XVII). Il subsiste néanmoins une fraction non négligeable des molécules

et
qui demeurent en conformation C_7 qui, d'après les considérations développées dans la partie 2.4.2., adoptent la disposition équatoriale. Une évaluation de la population de la forme C_7 par la méthode qui a été décrite dans la partie 2.4.3. montre qu'elle passe de 75% dans le dipeptide de la leucine à 45% dans celui de la phénylamine (Tableau XVII). La faible solubilité du dérivé de la O.benzyltyrosine n'a pas permis un tel dosage, mais on peut affirmer que la proportion des molécules de conformation C_7 est encore plus faible que dans le cas de la phénylalanine puisque le maximum d'absorption C_7 est encore moins intense. Ceci est probablement dû à la plus grande basicité du cycle aromatique qui porte une fonction éther^(48a).

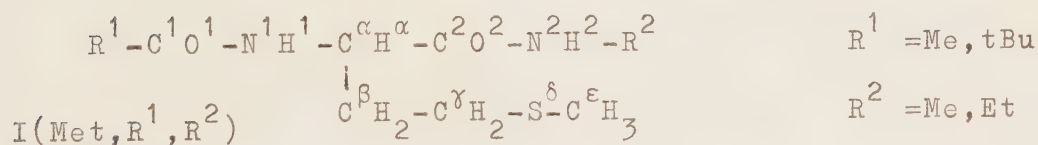
3.2.- DIPEPTIDES DONT LE SUBSTITUANT LATERAL CONTIENT UNE FONCTION THIOETHER.

Le rôle joué par un hétéroatome de soufre présent dans un substituant latéral peut être apprécié en étudiant les dérivés de la méthionine et de la S-éthyl-cystéine. Ces deux molécules diffèrent par la position relative de l'atome minéral par rapport au carbone C^α ; nous les comparerons au dipeptide de la norleucine.



3.2.1.-Dipeptides de la méthionine

Les composés étudiés ont la formule générale :



Le spectre infrarouge du dipeptide I(Met, Me, Me) comparé à celui du dipeptide I(Nle, Me, Me) de la norleucine est représenté sur la figure 28 et le tableau XVIII rassemble les fréquences ν_{N-H} des composés examinés. On constate que tous les maximums se

.../...

répartissent dans les séries C_7 , C_5 , L'' , L' et L ; rien ne distingue donc qualitativement les dipeptides de la méthionine et de la norleucine.

Composé	Fréquences (cm^{-1}) ^a					$\Delta\nu_5$ (cm^{-1})	$\Delta\nu_7$ (cm^{-1})
	C_7	C_5	L''	L'	L		
I(Met, Me, Me)	3342	3420	////	3440	3457	20	115
I(Met, Me, Et)	3332	3422	////	3442	////	20	110
I(Met, tBu, Me)	3330	<u>3430</u>	////	<u>3457</u>	3457	27	127
I(Met, tBu, Et)	3320	(3430) _{ép}	////	3440 (<u>3460</u>) _{ép}	////	30	120
I(Nle, Me, Me)	3327	(3422) _{ép}	////	3422	3460	20	133
I(Nle, Me, Et)	3320	(3426) _{ép}	////	3446	////	20	126
I(Nle, tBu, Me)	3330	<u>3432</u>	////	<u>3462</u>	3462	30	132
I(Nle, tBu, iPr)	3315	(3430) _{ép}	3437	<u>3458</u>	////	28	122

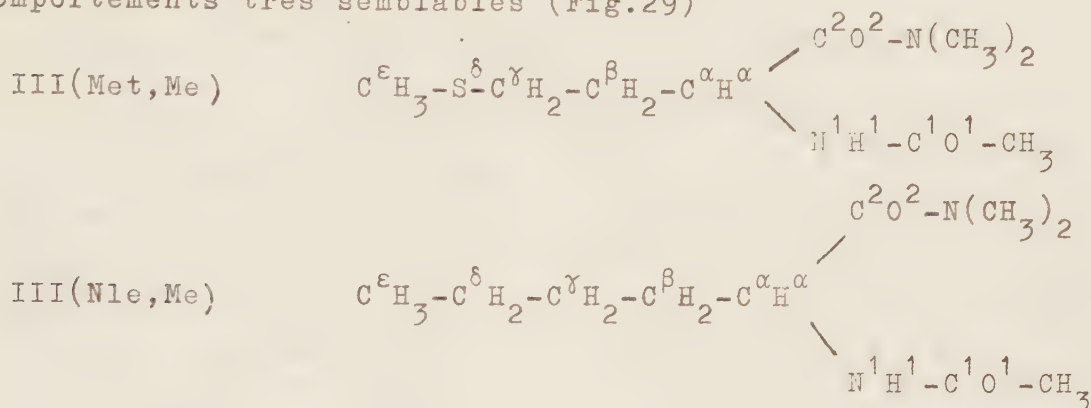
Tableau XVIII-Fréquences ν_{N-H} des dipeptides qui dérivent de la méthionine et de la norleucine.

^a Les fréquences soulignées sont supérieures de 10 cm^{-1} environ à la fréquence normale à cause de la présence du groupe $R^1 = \text{tBu}$.

On observe cependant sur la figure 28 un phénomène que nous avons déjà décrit pour le dipeptide de la phénylalanine, à savoir une augmentation de l'intensité du maximum d'absorption C_5 ainsi qu'une diminution de celle de la bande C_7 du dipeptide de la méthionine comparé à celui de la norleucine. On observe aussi un faible abaissement de la fréquence désignée $L(3457 \text{ cm}^{-1})$ dans le premier cas. Nous pensons donc qu'il s'exerce aussi, dans le cas de la méthionine une faible interaction entre le dipôle N^2-H^2 et la fonction thioéther qui stabilise la conformation C_5 . Cette contribution est cependant beaucoup moins importante que dans le cas de la phénylalanine. En effet un dénombrement de la forme C_7 effectué sur la bande d'absorption C_7 montre que la proportion de celle-ci passe de 67% pour le dipeptide de la norleucine à 57 % pour celui de la méthionine.

.../...

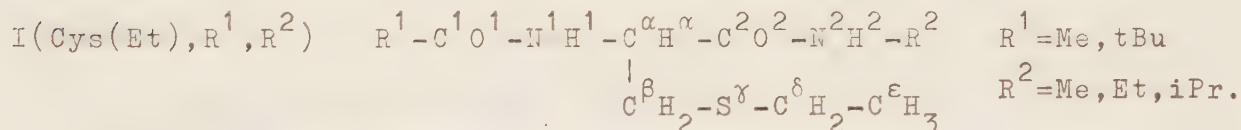
A notre avis la conformation C_5 n'est pas stabilisée par un effet dipolaire entre le squelette peptidique et la chaîne latérale. En effet nous avons observé que les composés modèles de la conformation C_5 III(Met,Me) et III(Nle,Me) ont des comportements très semblables (Fig.29)



Nous en concluons donc ,comme nous l'avons déjà fait précédemment , que l'action conjuguée de deux interactions stabilise la même conformation C_5 caractérisée par les angles azimutaux $\phi \neq 22^\circ$ (analogie avec la norleucine) ; $\psi \neq 0^\circ$, $\chi_1 \neq 210^\circ$, $\chi_2 \neq 60^\circ$.

3.2.2. Dipeptide de la S.éthyl-Cystéine.

Les composés examinés ont la formule générale:



Les spectres infrarouges des dipeptides I(Cys(Et),Me,Me) et I(Nle,Me,Me) sont représentés sur la figure 28 et l'on voit qu'ils sont assez différents puisqu'il apparaît, dans le large domaine d'absorption du dérivé de la S-éthylcystéine, une bande intense située vers 3402 cm^{-1} qui ne peut pas être assimilée à un maximum C_5 . Nous avons relevé les fréquences des maximums $\nu_{\text{N-H}}$ et ces résultats sont rassemblés dans le tableau XIX. La bande à 3402 cm^{-1} dans le composé I(Cys(Et),Me,Me) doit être attribuée au groupe $\text{N}^1 - \text{H}^1$ puisque elle subit un déplacement hypsochrome de 10 cm^{-1} environ dans le composé I(Cys(Et),tBu,Me). A l'exception de cette bande, les autres sont compatibles avec notre répartition dans les séries C_7 , L'' , L' et L .

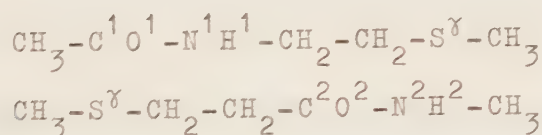
.../...

Afin de déceler les possibilités d'interaction entre une fonction amide et une fonction thioéther située dans une disposition équivalente à celle qui existe dans un dipeptide de la S.éthyl-cystéine, nous avons examiné les composés suivants:

Composé	Fréquences (cm ⁻¹) ^a						ν _{N-H} (cm ⁻¹)
	C ₇	C ₅		L ^{II}	L ^I	L	
I(Cys(Et), Me, Me)	3365		3402	////	(3436) _{ep}	(3456) _{ep}	91
I(Cys(Et), Me, Et)	3345		3402	////	(3436) _{ep}	////	91
I(Cys(Et), tBu, Me)	3365		<u>3414</u>	////	(3456) _{ep}	(3456) _{ep}	91
I(Cys(Et), tBu, iPr)	3335		<u>3412</u>	(3435) _{ep}	(3456) _{ep}	////	100
I(Nle, Me, Me)	3327	(3422) _{ep}	////	////	3442	3460	133
I(Nle, Me, Et)	3320	(3426) _{ep}	////	////	3446	////	126
I(Nle, tBu, Me)	3330	<u>3432</u>	////	////	<u>3462</u>	3462	132

Tableau XIX- Fréquences ν_{N-H} comparées des bandes d'absorption des dipeptides dérivant de la norleucine et de la S.éthyl-cystéine.

^a Les fréquences soulignées sont relevées de 10 cm⁻¹ environ car R^I=tBu.

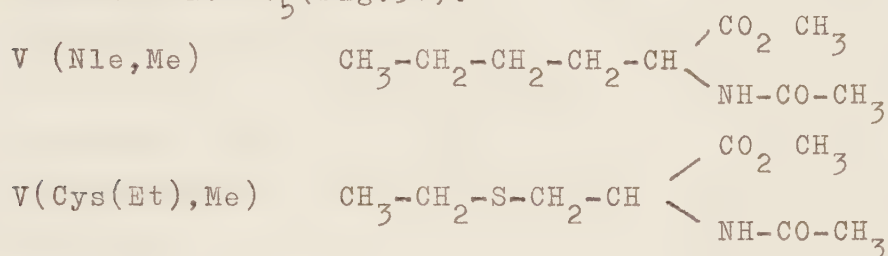


qui représentent les parties amont et aval de la molécule modèle dipeptidique. Le domaine d'absorption qui contient les fréquences ν_{N-H} est représenté sur la figure 30. Les tracés montrent qu'il s'établit une liaison hydrogène interne (H¹...S^γ) dans le premier des deux composés examinés, caractérisée par un glissement de fréquence voisin de 35 cm⁻¹ et qui ferme un cycle à 5 atomes. Cela indique que la bande intense située à 3402 cm⁻¹ dans le cas du dipeptide I(Cys(Et), Me, Me) est due au vibreur N¹-H¹ engagé

.../...

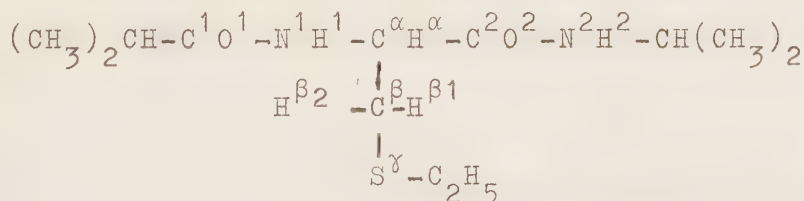
dans la liaison hydrogène ($H^1 \dots S^\gamma$). Cette interaction qui est compatible avec l'existence de la conformation C_7 équatoriale en provoque néanmoins une légère déformation. En effet le glissement de fréquence $\Delta\nu_7$ n'est plus que de 90 cm^{-1} au lieu de 133 cm^{-1} dans le cas de la norleucine.

Il est probable que l'interaction ($H^1 \dots S^\gamma$) ne joue pas un rôle déterminant dans l'établissement de la conformation $C_{7\text{éq}}$, puisque les composés $V(\text{Nle}, \text{Me})$ et $V(\text{Cys}(\text{Et}), \text{Me})$ adoptent la même conformation C_5 (Fig. 31).



La spectroscopie infrarouge montre donc que les molécules qui dérivent de la S.éthylcystéine existent presque exclusivement sous la forme $C_{7\text{éq}}$ (Fig. 32) si l'on néglige le faible pourcentage de structures ouvertes décelées par la présence d'épaulements situés sur le côté haute fréquence de la bande intense à 3402 cm^{-1} .

Afin de préciser la disposition de la chaîne latérale qui correspond à l'établissement de la liaison hydrogène ($H^1 \dots S^\gamma$), nous avons examiné par résonance magnétique nucléaire un dipeptide de la S.éthylcystéine qui présente une bonne solubilité dans CCl_4 et de formule $\text{I}(\text{Cys}(\text{Et}), \text{iPr}, \text{iPr})$.



Nous avons vérifié par spectroscopie infrarouge que l'autoassociation des molécules, aux concentrations utilisées par la résonance magnétique nucléaire, ne détruisait pas l'interaction ($H^1 \dots S^\gamma$), et nous avons déterminé les constantes de couplage $^3J_{\text{H}^{\alpha}\text{H}^{\beta 1}}$ et $^3J_{\text{H}^{\alpha}\text{H}^{\beta 2}}$ entre protons vicinaux.

$${}^3J_{H^{\alpha}H^{\beta}1} = 6,4 \text{ Hz} \quad \text{et} \quad {}^3J_{H^{\alpha}H^{\beta}2} = 5,1 \text{ Hz}.$$

Ces valeurs ne sont pas corrigées des effets d'électronégativité des substituants portés par la liaison $C^{\alpha}-C^{\beta}$.

La liaison $C^{\alpha}-C^{\beta}$ étant analogue à celle qui existe dans l'éthane, les deux constantes de couplage ${}^3J_{H^{\alpha}H^{\beta}1}$ et ${}^3J_{H^{\alpha}H^{\beta}2}$ doivent correspondre à deux angles dièdres dont la valeur absolue de la somme ou de la différence est égale à 120° environ puisque le carbone C^{β} est tétragonal. D'après la forme des courbes de KARPLUS utilisées pour les éthanes substitués (⁴⁹), les valeurs trouvées pour les constantes de couplage correspondent approximativement à des angles dièdres de 20° et de 140° . La seule conformation possible, compatible avec l'existence de la liaison hydrogène ($H^1 \dots S^{\gamma}$) est donc celle qui correspond à l'angle azimutal $\chi_1 \neq 340^{\circ}$ (Fig. 33). Cette constatation conduit à conclure que l'interaction ($H^1 \dots S^{\gamma}$) est suffisamment forte pour compenser la perte d'énergie due à la disposition quasi étoilée de la liaison $C^{\alpha}-C^{\beta}$. Les caractéristiques géométriques de la liaison hydrogène ($H^1 \dots S^{\gamma}$) sont indiquées sur la figure 33 et ^{sont} ~~ne~~ manifestement pas celles que l'on considère à priori comme les plus favorables.

A partir des structures cristallines de quelques composés soufrés, J. DONOHUE a en effet dégagé les critères nécessaires à la formation des liaisons hydrogène ($H \dots S$) lorsque l'atome d'hydrogène est relié à un atome d'azote: (⁵⁰)

- l'angle $H-N \dots S$ doit être inférieur à 25° .
- la distance $d(H, S)$ doit être comprise entre 2,25 et 2,55 Å.

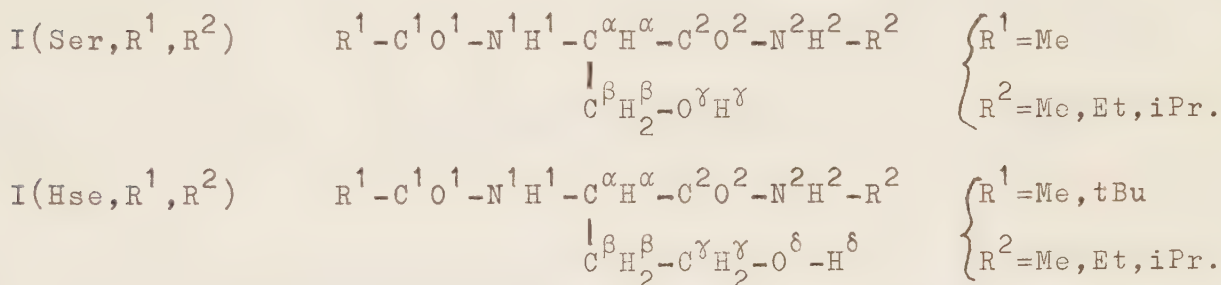
On constate sur la figure 33 que ces conditions ne sont pas remplies pour la liaison hydrogène intramoléculaire ($H^1 \dots S^{\gamma}$). Il existe néanmoins d'autres exemples d'interaction ($H \dots S$) fermant un cycle à 5 atomes. Citons l'éthylthio-2 éthanol (⁵¹) et l'orthométhylthiophénol (^{2d}). Dans le premier cas, l'écart de fréquence est de 90 cm^{-1} et le taux des molécules cyclisées est de 60% contre 8% dans l'éthylthio-3 propanol, où la liaison hydrogène intramoléculaire ferme un cycle à 6 atomes et provoque

.../...

un effet bathochrome de 140 cm^{-1} . Dans le second cas, le glissement de fréquence est important (149 cm^{-1}) et supérieur à celui que l'on observe dans l'ortho-méthoxyphénol (52 cm^{-1}). Ceci montre qu'une liaison hydrogène où le site accepteur de proton est un atome de soufre peut être très forte, surtout lorsqu'elle ferme un cycle à 5 atomes.

3.3.-DIPEPTIDES DONT LE SUBSTITUANT LATERAL CONTIENT UN GROUPE HYDROXYLE.

On sait que la poly-l-sérine et la poly-l-homosérine ont des conformations très différentes puisque la première adopte une structure β (⁵²) tandis que la seconde s'enroule en hélice α droite (⁵³). C'est pourquoi nous nous sommes efforcé de déceler l'influence d'une fonction hydroxyle dans la chaîne latérale des dipeptides, ce qui nous a conduit à examiner les dipeptides de formule I qui dérivent de la sérine ou de l'homosérine.



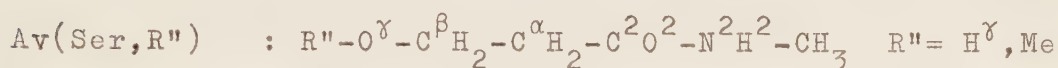
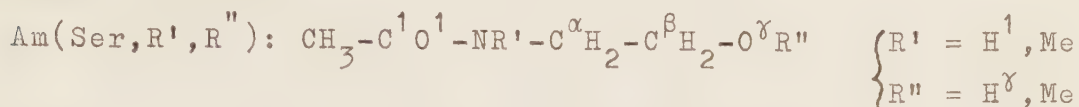
Les spectres d'absorption infrarouge ont été tracés dans le domaine compris entre 3200 et 3650 cm^{-1} qui contient les fréquences d'élongation $\nu_{\text{N-H}}$ et $\nu_{\text{O-H}}$ des vibreurs N-H et O-H.

3.3.1. Dipeptide de la sérine I(Ser, R¹, R²)

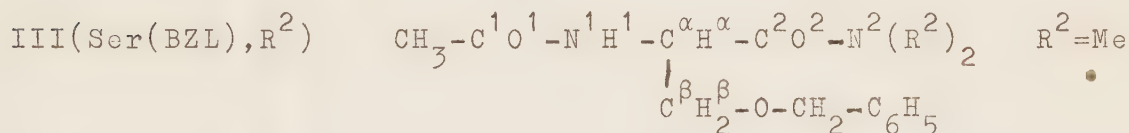
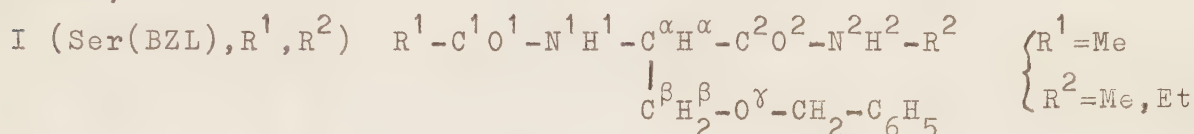
Dans une telle molécule, ainsi que dans les dipeptides que nous étudierons dans la suite, on peut envisager six liaisons hydrogène intramoléculaires différentes. Parmi ces six éventualités, on peut distinguer d'une part les forces qui s'exercent entre les deux fonctions amide telles que $(\text{H}^1 \dots \text{O}^2)$ et $(\text{H}^2 \dots \text{O}^1)$ et d'autre part celles qui font intervenir le groupe hydroxyle latéral soit comme accepteur de proton comme dans $(\text{H}^1 \dots \text{O}^{\gamma})$ et $(\text{H}^2 \dots \text{O}^{\gamma})$ soit comme donneur de proton comme dans $(\text{H}^{\gamma} \dots \text{O}^1)$ et $(\text{H}^{\gamma} \dots \text{O}^2)$.

Les deux premières possibilités ($H^1 \dots O^2$) et ($H^2 \dots O^1$), ainsi que nous l'avons montré dans la partie 2.3.4., donnent naissance aux bandes d'absorption caractéristiques C_5 et C_7 , situées respectivement vers $3420 \pm 10 \text{ cm}^{-1}$ et $3340 \pm 20 \text{ cm}^{-1}$.

Afin de distinguer expérimentalement les quatre autres éventualités, nous avons eu recours à des composés modèles qui reproduisent soit la partie amont, soit la partie aval de la molécule étudiée.



Nous avons aussi examiné quelques dipeptides dérivant de la O. benzylsérine - dans le but d'étudier l'influence d'une fonction éther,



Les fréquences d'absorption caractéristiques observées dans le domaine spectral choisi ont été rassemblées sur le tableau XX où nous avons hachuré les cases correspondant à des dispositions rendues impossibles par la nature chimique même du composé étudié. Les spectres d'absorption de certains dérivés ont été représentés sur la figure 34.

Si l'on considère sur le tableau XX les données relatives aux composés $\text{I}(\text{Ser}, R^1, R^2)$, on reconnaît d'abord, entre 3320 et 3345 cm^{-1} la bande associée à la liaison hydrogène ($H^2 \dots O^1$) ce qui prouve l'existence de la structure cyclisée C_7 . Sa position dépend de la nature du radical R^2 , ce qui montre bien qu'elle est due au vibreur $N^2 - H^2$. L'absorption invariante, localisée à 3429 cm^{-1} doit être attribuée à l'oscillateur $N^1 - H^1$ en interaction avec l'atome d'oxygène O^2 (conformation C_5) et la bande de fréquence la plus élevée (3635 cm^{-1}), très faible dans les conditions expérimentales est manifestement associée au mouvement d'élongation du groupe hydroxyle $O^\gamma - H^\gamma$.

Composé	Fréquences (cm ⁻¹) a								
	$\nu_{N^2-H^2}$ (H ² ...O ¹) C ₇	$\nu_{O\gamma-H\gamma}$ (H γ ...O ¹)	$\nu_{N^2-H^2}$ (H ² ...O γ)	$\nu_{N^1-H^1}$ (H ¹ ...O γ)	$\nu_{N^1-H^1}$ (H ¹ ...O ²) C ₅	$\nu_{N^1-H^1}$	$\nu_{N^2-H^2}$	$\nu_{O\gamma-H\gamma}$ (H γ ...O ²)	$\nu_{O\gamma-H\gamma}$
I(Ser, Me, Me)	3343 L	3390 TL			3429 F	(3450)* ép		3510 TL	3635* F
I(Ser, Me, Et)	3335 L	3390 TL			3429 F	(3450)* ép		3510 TL	3635* F
I(Ser, Me, iPr)	3322 L	3390 TL			3429 F	(3450)* ép		3510 TL	3635* F
Am(Ser, H ¹ , H γ)	////	3427 TL	////	////	////	3462 F	////	////	3640 F
Am(Ser, Me, H γ)	////	3415 TL	////	////	////	////	////	////	3640 F
Am(Ser, H ¹ , Me)	////	////	////	////	////	3460 F	////	////	////
Av(Ser, H γ)	////	////	3422* F	////	////	////	3470 F	3515 TL	3637 F
Av(Ser, Me)	////	////	3410 F	////	////	////	3470 F	////	////
I(Ser(BZL), Me, Me)		////	3400 F	////	3425 F		3457* F	////	////
I(Ser(BZL), Me, Et)		////	3393 F	////	3425 F		3444* F	////	////
III(Ser(BZL), Me)	////	////	////	////	3419 F	////	////	////	////

Tableau XX - Fréquences ν_{N-H} et ν_{O-H} des dipeptides dérivés de la sérine et de la O.benzylsérine, et des composés modèles.

a) * absorption de très faible intensité
 Largeur de bande: F = fine, L = large, et T.L. = très large.

Pour interpréter les maximums situés à 3510 cm^{-1} et 3390 cm^{-1} , il suffit d'examiner les spectres des dérivés $\text{Am}(\text{Ser}, \text{R}', \text{R}'')$ et $\text{Av}(\text{Ser}, \text{R}'')$. La première de ces bandes n'apparaît pas sur les tracés obtenus avec les composés $\text{Am}(\text{Ser}, \text{R}', \text{R}'')$ qui ne reproduisent que la partie amont de la molécule $\text{I}(\text{Ser}, \text{R}^1, \text{R}^2)$. En outre, le second maximum disparaît dans le cas du modèle $\text{Am}(\text{Ser}, \text{H}^1, \text{Me})$ dont le groupe hydroxyle est méthylé. On en conclut donc que la bande située à 3390 cm^{-1} est due à l'oscillateur $\text{O}^\gamma\text{-H}^\gamma$ engagé dans une liaison hydrogène avec l'atome O^1 . De même, la comparaison systématique des spectres des dérivés $\text{Ar}(\text{Ser}, \text{R}'')$ et $\text{I}(\text{Ser}, \text{R}^1, \text{R}^2)$ permet d'attribuer le maximum situé à 3510 cm^{-1} à la liaison hydrogène $(\text{H}^\gamma \dots \text{O}^2)$.

On constate, en examinant les tracés obtenus avec les modèles $\text{Am}(\text{Ser}, \text{R}', \text{R}'')$ qu'il n'existe aucune absorption que l'on puisse associer à une éventuelle liaison hydrogène $(\text{H}^1 \dots \text{O}^\gamma)$ même lorsque la fonction hydroxyle est éthérifiée comme dans $\text{Av}(\text{Ser}, \text{H}^1, \text{Me})$. Au contraire, dans le cas des composés $\text{Ar}(\text{Ser}, \text{R}'')$ on peut mettre en évidence une faible interaction $(\text{H}^2 \dots \text{O}^\gamma)$ (maximum situé vers $3410\text{-}22\text{ cm}^{-1}$) qui s'intensifie lorsque le groupe hydroxyle est éthérifié comme dans $\text{Av}(\text{Ser}, \text{Me})$.

Les considérations qui précèdent montrent que, parmi les six éventualités envisagées initialement, il ne se forme en réalité dans les dipeptides $\text{I}(\text{Ser}, \text{R}^1, \text{R}^2)$ dérivés de la sérine, que quatre liaisons hydrogène différentes:

- $(\text{H}^2 \dots \text{O}^1)$ maximum d'absorption à $3320\text{-}45\text{ cm}^{-1}$ Structure C_7
- $(\text{H}^1 \dots \text{O}^2)$ maximum d'absorption à 3429 cm^{-1} Structure C_5
- $(\text{H}^\gamma \dots \text{O}^1)$ maximum d'absorption à 3390 cm^{-1}
- $(\text{H}^\gamma \dots \text{O}^2)$ maximum d'absorption à 3510 cm^{-1}

Dans le cas des dipeptides $\text{I}(\text{Ser}(\text{BZL}), \text{R}^1, \text{R}^2)$ où la fonction hydroxyle est éthérifiée par benzylation, on n'observe plus que les liaisons hydrogène $(\text{H}^1 \dots \text{O}^2)$ (Structure C_5) et $(\text{H}^2 \dots \text{O}^\gamma)$. Le maximum d'absorption correspondant à la liaison hydrogène $(\text{H}^2 \dots \text{O}^1)$ (Structure C_7) n'apparaît plus dans ce cas.

En examinant les modèles de DREIDING des dipeptides I de la sérine, on constate que l'on peut grouper deux à deux les quatre liaisons hydrogène intramoléculaires qui ont été

expérimentalement reconnues, en deux couples d'interactions complémentaires qui concourent à stabiliser une même conformation. Deux structures se trouvent ainsi particulièrement favorisées.

La conformation A est stabilisée par les liaisons hydrogène ($H^1...O^2$) et ($H^{\gamma}...O^1$). Il s'agit donc d'une conformation C_5 notablement gauchie si l'on tient compte de la fréquence relativement élevée de la bande d'absorption C_5 (3429 cm^{-1}). Par analogie avec les dipeptides à chaîne latérale aliphatique, on peut supposer qu'elle correspond aux angles azimutaux $\phi=20-30^\circ$ et $\psi=330^\circ-360^\circ$. Cette forme C_5 est également stabilisée par la contrainte complémentaire ($H^{\gamma}...O^1$) qui impose à la chaîne latérale une disposition qui correspond approximativement aux angles azimutaux $\chi_1=270^\circ-300^\circ$ et $\chi_2=0^\circ-60^\circ$ (Fig.35a).

La structure B résulte des interactions ($H^2...O^1$) et ($H^{\gamma}...O^2$). C'est une forme C_7 équatoriale ($\phi \neq 105^\circ, \psi \neq 230^\circ$) seule compatible avec l'existence de la liaison hydrogène ($H^{\gamma}...O^2$). Cette dernière laisse à la chaîne latérale la possibilité d'adopter deux conformations différentes correspondant respectivement aux angles $\chi_1 \neq 60^\circ, \chi_2 \neq 60^\circ$ ou $\chi_1 \neq 180^\circ, \chi_2 \neq 300^\circ$. Bien que la première éventualité paraisse défavorisée lorsque l'on examine la projection de NEWMAN sur un plan perpendiculaire à la liaison $C^\alpha-C^\beta$ (Fig.35b) (les trois groupements volumineux se trouvent en effet rassemblés sur un même arc de 120° sur le cercle de valence), la valeur $\chi_1=60^\circ$ n'est pas rare dans les résidus séryle inclus dans les protéines⁽⁵⁴⁾ et il est donc raisonnable, en l'absence de précisions supplémentaires, de considérer que les deux dispositions envisagées sont également probables.

Les vibrateurs N-H libres qui apparaissent dans l'une et l'autre des conformations A et B se traduisent par des épaulements peu visibles sur le flanc du maximum d'absorption intense situé à 3429 cm^{-1} et se trouvent^{de} plus pratiquement masqués par la très large bande d'absorption située vers 3510 cm^{-1} .

Dans le cas des dipeptides I(Ser(BZL), R^1, R^2) qui dérivent de la O.benzylsérine, la spectroscopie infrarouge révèle l'existence des deux liaisons hydrogène ($H^1...O^2$) et ($H^2...O^{\gamma}$). Ces

deux interactions sont compatibles avec une structure C_5 (Fig.36) dont les angles azimutaux sont voisins de ceux de la norleucine. Les deux dispositions ne se distinguent que par un léger écart sur l'angle ψ dû au fait que la répulsion entre l'atome H^2 et la chaîne latérale de la norleucine est remplacée par l'interaction attractive ($H^2 \dots O^\gamma$). Cette dernière contrainte impose à la chaîne latérale une conformation bien définie et la structure du dipeptide^{de} la O.benzyl sérine est alors décrite par les trois angles azimutaux: $\phi \neq 20^\circ$, $\psi \neq 0^\circ$ et $\chi_1 \neq 180^\circ$.

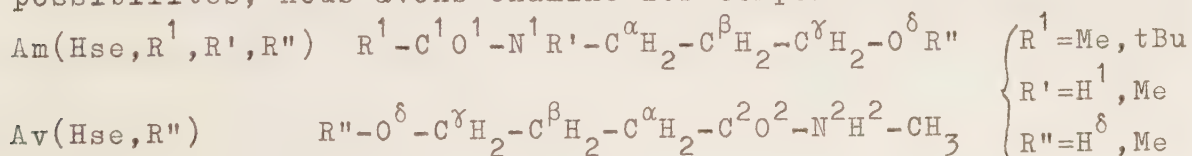
Dans ces composés, on n'observe aucune liaison hydrogène ($H^2 \dots O^1$) qui pourrait stabiliser une éventuelle structure C_7 . Cette absence s'explique si l'on admet qu'il n'existe pas une force attractive entre H^1 et l'oxygène O^γ capable d'apporter une contribution favorable à la formation d'une structure C_7 équatoriale. On constate donc que les comportements des dipeptides de la O.benzylsérine et de la S.éthylcystéine sont nettement différents; Les particularités de leurs comportements respectifs sont dues à la facilité avec laquelle l'atome de soufre s'inclut dans une liaison hydrogène intramoléculaire lorsque celle-ci ferme un cycle à cinq atomes, Au contraire, les groupes hydroxyle s'adaptent mieux dans les dispositions cyclisées qui contiennent six atomes. Cette constatation peut être rapprochée de celle qui a été rapportée par L.J.BELLAMY et R.J.PACE (^{2d}) à propos des orthométhoxy et méthylthiophénols.

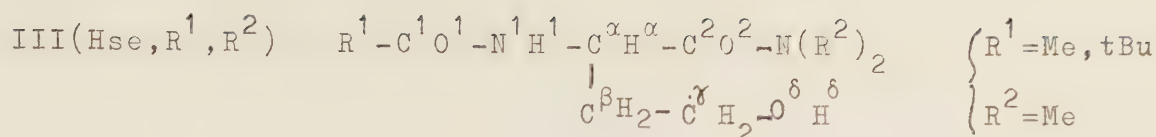
3.3.2. Dipeptides de l'homosérine I (Hse, R^1, R^2).

Dans ce cas également, six liaisons hydrogène intramoléculaires peuvent être envisagées:

($H^1 \dots O^2$) et ($H^2 \dots O^1$) entre les deux fonctions amide,
 ($H^1 \dots O^\delta$) et ($H^2 \dots O^\delta$) où la fonction hydroxyle est le site accepteur de proton.
 ($H^\delta \dots O^1$) et ($H^\delta \dots O^2$) où la fonction hydroxyle est le site donneur de proton.

Afin d'étudier plus particulièrement les quatre dernières possibilités, nous avons examiné les composés modèles suivants:





Les fréquences d'absorption observées dans le domaine spectral 3200-3650 cm^{-1} , qui contient les fréquences des vibrations de valence $\nu_{\text{N-H}}$ et $\nu_{\text{O-H}}$, sont rassemblées dans le tableau XXI où les cases hachurées correspondent à des impossibilités liées à la nature chimique des composés étudiés. Les spectres d'absorption de certains composés caractéristiques sont représentés sur la figure 37.

Tant par leur position (Tab. XXI) que par leur forme (Fig. 37) les bandes d'absorption que l'on observe dans le cas des dipeptides I(Hse, R^1, R^2) ne rappellent^{en} rien les maximums C_7 (3340 $\pm 20 \text{ cm}^{-1}$) et C_5 (3420 cm^{-1}) qui caractérisent les composés où R^1 est un radical méthyle. Au contraire, on reconnaît, vers 3635 cm^{-1} une faible absorption due au vibreur $\text{O}^\delta - \text{H}^\delta$ libre. En outre l'une des bandes d'absorption située vers 3435-60 cm^{-1} qui est très sensible à la nature du groupe R^2 peut être attribuée au vibreur $\text{N}^2 - \text{H}^2$ libre si l'on considère sa position par rapport aux fréquences désignées L, L' et L'' dans la partie 2.3.1. (Tableau V). Le maximum dont la fréquence est immédiatement inférieure est situé au sommet d'une bande de largeur moyenne. Il est sensible à la nature du groupe R^1 et correspond donc vraisemblablement au vibreur $\text{N}^1 - \text{H}^1$. Toutefois sa fréquence est cependant trop basse et la bande est trop large pour qu'on puisse l'associer à la présence d'une liaison hydrogène ($\text{H}^1 \dots \text{O}^2$). Enfin, l'absorption diffuse qui est située vers 3350 cm^{-1} , et qui ne dépend pas de la nature des groupes R^1 et R^2 est caractéristique du vibreur $\text{O}^\delta - \text{H}^\delta$ engagé dans une liaison hydrogène ($\text{H}^\delta \dots \text{O}^1$) ou ($\text{H}^\delta \dots \text{O}^2$).

L'examen des modèles Am(Hse, $\text{R}^1, \text{R}', \text{R}''$) permet d'identifier la bande d'absorption située vers 3400-15 cm^{-1} ; les spectres de ces composés ne sont pratiquement pas modifiés quand on étherifie le groupe hydroxyle $\text{O}^\delta - \text{H}^\delta$. On observe seulement la disparition du maximum situé à 3635 cm^{-1} (Fig. 37 b_1 et b_2). Le déplacement

.../...

Composé	Fréquences (cm ⁻¹) a									
	$\nu_{N^2-H^2}^{C_7}$ (H ² ...O ¹)	$\nu_{O^{\delta}-H^{\delta}}$ (H ² ...O ²)	$\nu_{N^2-H^2}$ (H ² ...O ²)	$\nu_{N^1-H^1}$ (H ¹ ...O ²)	$\nu_{N^1-H^1}$ (H ¹ ...O ²)	$\nu_{N^1-H^1}$ (H ¹ ...O ²)	$\nu_{N^1-H^1}$ (H ¹ ...O ²)	$\nu_{N^1-H^1}$ (H ¹ ...O ²)	$\nu_{N^2-H^2}$	$\nu_{O^{\delta}-H^{\delta}}$ (H ² ...O ¹)
I(Hse, Me, iPr)		3350 TL		3400 L					3434 F	3635* F
I(Hse, tBu, Me)		3350 TL		3417 L					3457 F	3635* F
I(Hse, tBu, Et)		3350 TL		3412 L					3442 F	3635* F
I(Hse, tBu, iPr)		3350 TL		3415 L					3434 F	3635* F
Am(Hse, Me, H ¹ , H ²)	////	////	////	3439 L	////	////	3462 F	////	////	3635 F
Am(Hse, tBu, H ¹ , H ²)	////	////	////	3447 L	////	////	3473 F	////	////	3635 F
Am(Hse, Me, H ¹ , Me)	////	////	////	3430 F	////	////	3464 F	////	////	3635* F
Av(Hse, H ²)	////	3370 TL	////	////	////	////	////	////	3468 F	3635* F
III(Hse, Me, Me)	////		////	3400			(3450)* ep F	////	////	
III(Hse, tBu, Me)	////		////	3410			(3455)* ep F	////	////	

Tableau XXI- Fréquences ν_{N-H} et ν_{O-H} des dipeptides dérivés de l'homosérine et des composés modèles.

a) Absorption de très faible intensité.

Les fréquences soulignées sont relevées de 10 cm⁻¹ environ car R¹ = tBu

Largeur de bande: F = fine

L = large

et TL = très large.

subi par les deux maximums compris dans le domaine $3400-3500\text{ cm}^{-1}$ lorsque l'on modifie le groupe R^1 montre que la seule interaction qui s'exerce dans ce type de composé est la liaison hydrogène ($H^1 \dots O^\delta$); Aucune attraction ne s'exerce entre H^δ et O^1 vraisemblablement parce qu'une telle interaction n'est pas compatible avec les positions favorisées des liaisons portées par les atomes C^α, C^β et C^γ .

On en déduit donc que le maximum situé à $3400-3415\text{ cm}^{-1}$ que l'on observe sur les spectres des dérivés de l'homosérine est dû à la liaison hydrogène ($H^1 \dots O^\delta$). De plus l'absence de toute bande d'absorption à $3455-3460\text{ cm}^{-1}$, dans le spectre du dipeptide I(Hse, tBu, iPr) montre que tous les vibreurs N^1-H^1 participent à l'interaction ($H^1 \dots O^\delta$).

Enfin, l'analyse du spectre du composé Av(Hse, H^δ) montre que le maximum situé à 3350 cm^{-1} doit être attribué au vibreur $O^\delta-H^\delta$ engagé dans la liaison ($H^\delta \dots O^2$).

Il résulte des considérations qui précèdent que les seules liaisons hydrogène intramoléculaires qui se forment dans le cas des dipeptides qui dérivent de l'homosérine sont les interactions ($H^1 \dots O^\delta$) et ($H^\delta \dots O^2$).

($H^1 \dots O^\delta$) maximum d'absorption à $3400-15\text{ cm}^{-1}$

($H^\delta \dots O^2$) maximum d'absorption à 3350 cm^{-1} .

En examinant les modèles de DREIDING correspondants, on constate alors que les deux contraintes envisagées peuvent effectivement coexister au sein d'une même conformation qui se trouve donc très favorisée. Il s'agit d'une structure que nous n'avons pas encore rencontrée et qui est caractérisée par les angles azimutaux (Fig. 38) $\phi \neq 60^\circ, \psi \neq 300^\circ, \chi_1 \neq 30^\circ, \chi_2 \neq 30^\circ, \chi_3 \neq 60^\circ$. Cette conformation semble assez caractéristique du résidu homoséryle; son originalité est due au fait que la fonction hydroxyle est située à l'extrémité d'une ramification suffisamment longue pour que le groupe OH puisse participer simultanément à deux liaisons hydrogène en temps que site donneur de proton dans ($H^\delta \dots O^2$) et comme site accepteur de proton dans ($H^1 \dots O^\delta$)

Dans la structure ainsi décrite, le vibreur N^2-H^2 reste libre ce qui impliquerait que la substitution de l'hydrogène

H^2 par un groupe méthyle comme dans les composés III(Hse, R^1 , Me) ne perturbe pas cette conformation. L'expérience montre au contraire qu'il n'apparaît pas de bande que l'on puisse attribuer au vibreur $O^{\delta}-H^{\delta}$ dans les spectres des composés III(Hse, R^1 , R^2) (Tableau XXI). En fait un examen comparatif plus approfondi des spectres d'absorption des composés I(Hse, tBu, Me) et III(Hse, tBu, Me) (Figure 37, tracés a_2 et a_3) révèle l'existence dans le second cas d'un épaulement situé vers 3455 cm^{-1} qui indique la présence d'une faible proportion de vibreurs N^1-H^1 libres. On observe aussi une augmentation de l'intensité du maximum situé vers 3410 cm^{-1} ainsi qu'un élargissement de la bande correspondante. Nous en concluons donc que le maximum qui est situé à 3350 cm^{-1} dans le cas des dipeptides I se déplace vers les hautes fréquences et se superpose partiellement à la bande d'absorption à 3410 cm^{-1} . Cette translation est la conséquence d'un affaiblissement de la liaison hydrogène ($H^{\delta}...O^2$) qui résulte vraisemblablement d'une rotation autour de la liaison $C^{\alpha}-C^2$.

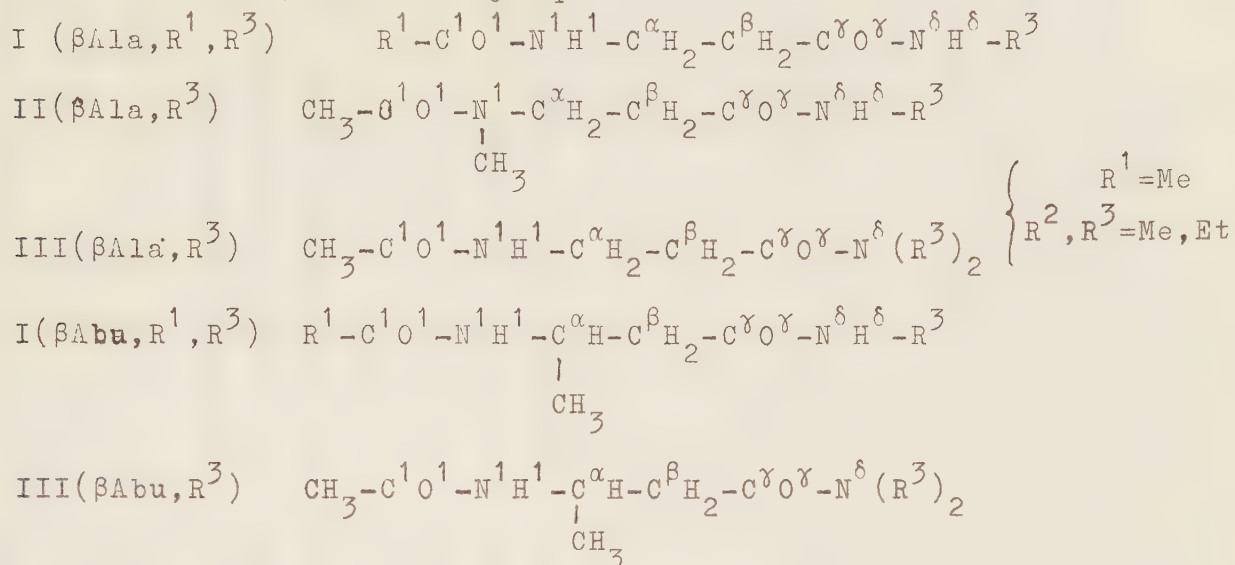
En effet, la structure représentée sur la figure 38 implique que la distance $d(H^{\alpha}, H^2)$ soit faible ($2,1\text{ \AA}$ mesurée sur modèles de DREIDING). Si cet écart est compatible avec l'écartement normal de deux atomes d'hydrogène ($2,4\text{ \AA}$), la substitution de l'hydrogène H^2 par un groupe méthyle entraîne une répulsion stérique qui provoque une rotation autour de la liaison $C^{\alpha}-C^2$ qui favorise la disposition $\psi \neq 240^{\circ}$. La liaison hydrogène ($H^{\delta}...O^2$) s'en trouve affaiblie et il en est de même de l'interaction ($H^1...O^{\delta}$), ce qui explique l'apparition de l'épaulement vers 3455 cm^{-1} .

3.4.- DIPEPTIDES DONT LE SUBSTITUANT LATERAL CONTIENT UNE FONCTION AMIDE.

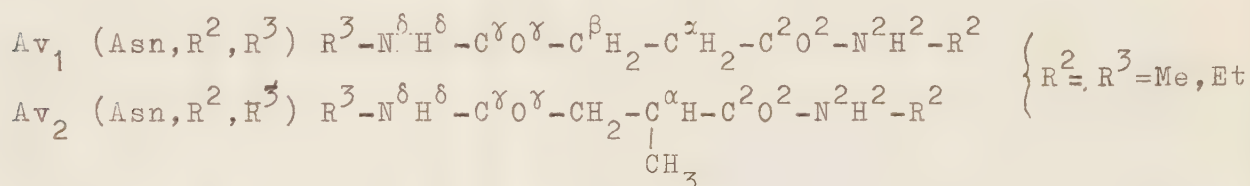
On sait que les homopolypeptides qui dérivent des acides l-glutamique ou l-aspartique ont des comportements très différents; ainsi le polyglutamate de benzyle est en hélice α droite (⁵⁵) tandis que le polyaspartate de benzyle s'enroule en hélice α gauche (⁵⁶). C'est pourquoi nous avons comparé les conformations favorisées prises en solution par les dérivés de ces deux amino-acides et plus particulièrement par les dipeptides de la glutamine et de l'asparagine.

.../...

Suivant notre procédé habituel, nous avons cherché à observer séparément les manifestations expérimentales de ces différentes interactions en examinant certains dérivés de la β alanine ou de l'acide β amino-butyrrique.



Nous avons aussi étudié les modèles synthétisés à partir des acides succinique et méthylsuccinique.



Nous verrons dans la suite l'intérêt que présente, dans les dérivés des acides β -aminobutyrique et méthylsuccinique, la présence d'un groupe méthyle attaché sur le carbone C^α , qui donne à ce dernier la structure tertiaire qu'il possède dans les dipeptides.

Les fréquences $\nu_{\text{N-H}}$ des composés que nous avons examinés sont rassemblées dans le tableau XXII et certains spectres d'absorption infrarouge caractéristiques sont représentés sur la figure 39.

Si l'on compare les modèles qui reproduisent la partie amont de la molécule, on constate que leur comportement diffère profondément selon qu'ils dérivent de la β -alanine ou de l'acide β -aminobutyrique. Dans le premier cas, il n'existe aucune liaison hydrogène intramoléculaire alors que les molécules $\text{I}(\beta\text{Abu}, \text{R}^1, \text{R}^3)$ sont presque toutes cyclisées par une liaison hydrogène ($\text{H}^1 \dots \text{O}^\gamma$) qui ferme un cycle à six atomes. L'interprétation de cette

.../...

observation peut être trouvée en examinant les rotations des liaisons autour de la direction $C^\alpha-C^\beta$.

Pour que l'interaction ($H^1 \dots O^\gamma$) puisse s'exercer, il est nécessaire que les deux atomes N^1 et C^γ adoptent la disposition gauche qui est défavorisée par rapport à la position anti lorsque le composé dérive de la β alanine. Au contraire, dans les modèles obtenus à partir de l'acide β aminobutyrique, la disposition gauche peut coexister avec la conformation anti. En effet le groupe méthyle porté par le carbone C^α répartit les contraintes sur l'ensemble du cercle de valence (Fig.40).

En assimilant ce substituant méthyle au carbone C_2 des molécules dipeptidiques on peut donc décrire la conformation des modèles I(β Abu, R^1, R^3) par les angles azimutaux $\phi \neq 120^\circ$, $\chi_1 = 300^\circ$ et $\chi_2 = 240^\circ$ (Fig.41 a). A notre avis cette disposition dans laquelle le radical méthyle est en position équatoriale est plus probable que l'éventualité qui le placerait en situation axiale et qui correspondrait à $\phi = 120^\circ$, $\chi_1 = 60^\circ$ et $\chi_2 \neq 120^\circ$ (Fig.41 a).

L'examen du tableau XXII montre que les liaisons hydrogène ($H^1 \dots O^\gamma$) et ($H^\delta \dots O^1$) s'établissent dans le cas des composés N-méthylés II et III qui dérivent de la β alanine. Ceci résulte vraisemblablement de la plus forte basicité de l'atome d'oxygène dans une fonction amide N-disubstituée.

On peut trouver une confirmation de ce qui a été avancé à propos de l'influence du groupe méthyle présent dans les modèles synthétisés à partir de l'acide β aminobutyrique, en comparant III(β Ala, Me) et III(β Abu, Me). Dans ce dernier cas, les molécules sont presque toutes cyclisées par l'attraction qui s'exerce entre H^1 et O^γ alors qu'une proportion notable du premier réactif adopte une conformation ouverte (Fig.39c). Toutefois, malgré le caractère nucléophile plus marqué de l'atome d'oxygène O^γ , l'abaissement de fréquence provoqué par l'interaction ($H^1 \dots O^\gamma$) est plus faible pour les dérivés III(β Ala, Me) et III(β Abu, Me) que pour le modèle I(β Abu, Me, Me). A notre avis, ceci est dû à une variation de l'angle χ_2 car les valeurs 120° ou 240° correspondraient à une disposition où la distance $H^\beta \dots H^\delta$ serait voisine de $2,1 \text{ \AA}$ (Fig.41a). Cet espacement devient manifestement

insuffisant quand H^δ est remplacé par un substituant méthyle comme dans III(β Abu,Me) et il en résulte un empêchement stérique qui provoque une rotation autour de la liaison $C^\beta-C^\gamma$ et, par suite, un affaiblissement de l'attraction entre les atomes H^1 et O^δ .

En examinant plus en détail le comportement des composés qui reproduisent la partie aval de la molécule dipeptidique, on constate que les diamides de l'acide succinique adoptent préférentiellement une conformation ouverte alors que les molécules qui dérivent de l'acide méthylsuccinique ont une certaine tendance à se cycliser. Là encore, il apparaît que la présence du substituant méthyle favorise la disposition gauche des atomes C^2 et C^γ seule compatible avec l'existence d'une liaison hydrogène interne.

Etant donné la symétrie des diamides de l'acide succinique et la quasi-symétrie des diamides de l'acide méthylsuccinique, il n'est pas possible de distinguer les liaisons hydrogène ($H^2 \dots O^\gamma$) et ($H^\delta \dots O^2$). On peut seulement affirmer que ces molécules ont beaucoup moins tendance que les dérivés de l'acide β aminobutyrique à se cycliser par une liaison hydrogène interne.

Le tableau XXII montre que, dans les spectres d'absorption des dipeptides de l'asparagine, le maximum qui est situé en position médiane est dû au vibreur N^1-H^1 puisqu'il se déplace quand on modifie R^1 . L'absence de toute bande vers 3460 cm^{-1} dans le spectre du dipeptide I(Asn,tBu,iPr,iPr) montre que ces vibreurs N^1-H^1 sont tous engagés dans une liaison hydrogène intramoléculaire (Cf: partie 2.3.1.) qui est l'interaction ($H^1 \dots O^\gamma$) mise en évidence dans les dérivés de la β alanine et de l'acide β aminobutyrique.

La bande d'absorption de fréquence supérieure est due au vibreur $N^\delta-H^\delta$ libre comme le montre le spectre du dipeptide I(Asn,tBu,iPr,Me) où l'oscillateur $N^\delta-H^\delta$ est adjacent à un groupe méthyle.

Enfin le dernier maximum qui se situe au sommet d'une bande large et qui varie avec la nature du groupe R^2 prouve l'existence de l'interaction ($H^2 \dots O^1$) laquelle favorise la conformation C_7 qui est la seule compatible avec l'existence

.../...

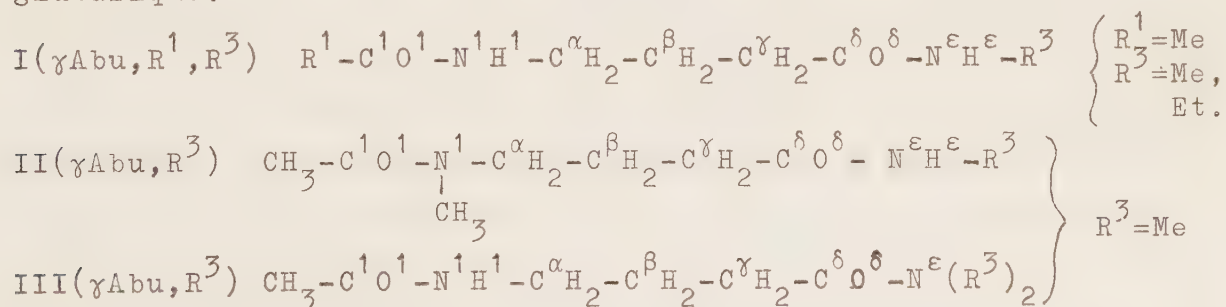
simultanée de l'interaction ($H^1 \dots O^{\gamma}$), ainsi que le montre un examen des modèles de DREDDING .

On conclut donc à l'existence de deux liaisons hydrogène intramoléculaires dans une molécule de dipeptide de l'asparagine: interaction ($H^1 \dots O^{\gamma}$) : maximum situé vers 3390 cm^{-1}
interaction ($H^2 \dots O^1$) : maximum situé vers 3325 cm^{-1} (conformation C_7).

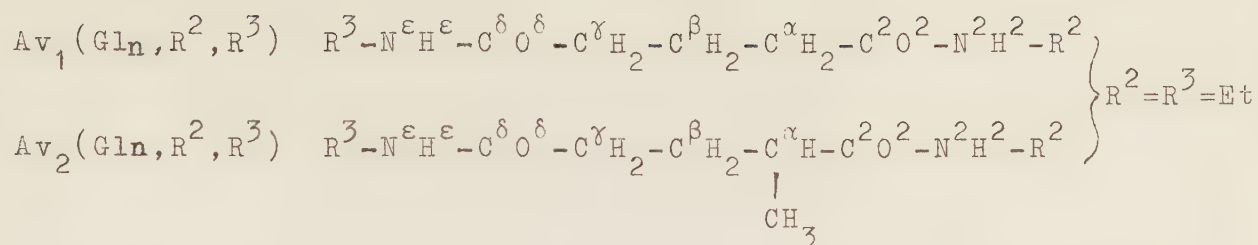
Ces deux interactions s'exercent simultanément à l'intérieur de la même conformation C_7 équatoriale ($\phi \neq 105^\circ, \psi \neq 230^\circ$). Elles imposent au substituant latéral l'une ou l'autre des deux dispositions associées aux valeurs $\chi_1 \neq 300^\circ, \chi_2 \neq 240^\circ$ ou $\chi_1 \neq 60^\circ, \chi_2 \neq 120^\circ$. L'angle $\chi_1 = 60^\circ$ n'apparaissant que très rarement dans le cas des résidus asparaginyle présents dans les protéines cristallisées (voir annexe 9), nous concluons que la première éventualité correspond vraisemblablement à la conformation la plus stable (Fig.42). Il est intéressant de remarquer que, dans le cas du dipeptide, l'interaction entre l'enchaînement principal et la ramification latérale s'exerce par l'intermédiaire de la fonction amide indexée 1. Nous en tirons l'indication qu'en l'absence de toute autre cause déterminante la liaison hydrogène ($H^1 \dots O^{\gamma}$) qui conduit à la formation d'un cycle à six atomes s'établit préférentiellement à l'interaction ($H^{\delta} \dots O^2$) qui fermerait un contour comprenant sept atomes.

3.4.2. Dipeptides de la glutamine I (Gla, R^1, R^2, R^3)

Six liaisons hydrogène intramoléculaires peuvent, dans ce cas, fermer des cycles de tailles variables, comprenant de 5 à 9 atomes. Pour étudier toutes ces possibilités, nous avons examiné des dérivés des acides γ aminobutyrique, glutarique et α -méthylglutarique.



.../...



Les fréquences observées sont rassemblées dans le tableau XXIII. On y constate que les bandes d'absorption caractéristiques des diverses liaisons hydrogène envisagées se rapprochent et qu'il n'est plus possible d'utiliser ces modèles pour identifier les maximums que l'on observe sur les spectres des dipeptides. Cette difficulté est due à l'accroissement du nombre de degrés de liberté de déformation qui caractérisent ces composés. Les différentes liaisons hydrogène intramoléculaires qui peuvent se former correspondent alors à des états énergétiques trop voisins pour qu'on puisse les distinguer par voie spectroscopique.

Le tableau XXIII montre que les spectres d'absorption des dipeptides de la glutamine sont très semblables à ceux des dipeptides de l'asparagine.

La bande médiane, voisine de $3380\text{--}3400 \text{ cm}^{-1}$ sensible à la nature du groupe R^1 est due au vibreur $\text{N}^1\text{--H}^1$; Le dipeptide I(Gln, tBu, iPr, iPr) ne présente pas de maximum d'absorption vers 3460 cm^{-1} ; tous les oscillateurs $\text{N}^1\text{--H}^1$ sont donc engagés dans la liaison hydrogène interne ($\text{H}^1 \dots \text{O}^{\delta}$) (la possibilité ($\text{H}^1 \dots \text{O}^2$) s'exclut d'elle-même car elle conduirait à une bande d'absorption située vers 3420 cm^{-1}).

L'examen des modèles de DREIDING montre que la seule liaison hydrogène compatible avec l'interaction ($\text{H}^1 \dots \text{O}^{\delta}$) est celle qui conduit à la conformation C_7 équatoriale, cyclisée par le pont hydrogène ($\text{H}^2 \dots \text{O}^1$) caractérisé dans ce cas par la bande d'absorption située vers 3300 cm^{-1} . La valeur de cette fréquence indique que la structure C_7 est sensiblement déformée puisque l'écart $\Delta\nu_7$ est alors voisin de 160 cm^{-1} au lieu des 135 cm^{-1} relevés pour les dipeptides de la proline et des dipeptides à chaîne latérale aliphatique (voir partie 2.3.3.).

Nous en concluons que les dipeptides de la glutamine adoptent une structure qui présente deux cycles accolés contenant 7 atomes chacun et qui est stabilisée par les liaisons hydrogène

Composé	Fréquences ν_{N-H} (cm ⁻¹) ^a								
	$\nu_{N^2-H^2}$ (H ² ...0 ¹) C ₇	$\nu_{N^E-H^E}$ (H ^E ...0 ²)	$\nu_{N^2-H^2}$ (H ² ...0 ^δ)	$\nu_{N^E-H^E}$ (H ^E ...0 ¹)	$\nu_{N^1-H^1}$ (H ¹ ...0 ^δ)	$\nu_{N^1-H^1}$ (H ¹ ...0 ²) C ₅	$\nu_{N^1-H^1}$	$\nu_{N^2-H^2}$	$\nu_{N^E-H^E}$
I (Gln, Me, Me, Me)	3305 L				3380			3459	F
I (Gln, Me, Et, Et)	3300 L				3383			3444	F
I (Gln, tBu, Me, Me)	3305 L				<u>3393</u> L			3461	F
I (Gln, tBu, iPr, iPr)	3290 L				<u>3395</u> L			3435	F
I (Gln, tBu, iPr, Me)	3290 L				<u>3392</u> L			(3435) _{epF}	3461 F
I (χAbu, Me, Me)	////	////	////	3445	L	////	3457 F	////	3467 F
I (χAbu, Me, Et)	////	////	////	3335	L	////	3454 F	////	3454 F
II (χAbu, Me)	////	////	////	3330 L		////	////	////	3463 F
III (χAbu, Me)	////	////	////		3345 L	////	3457 F	////	////
Av ₁ (Gln, Et, Et)	////		3335		////	////	////	3453	F
Av ₂ (Gln, Et, Et)	////		3330		////	////	////	3452	F

Tableau XXIII - Fréquences ν_{N-H} des dipeptides de la glutamine et des composés modèles.

a) Les fréquences soulignées sont relevées de 10 cm⁻¹ par la présence du groupe R¹=tBu

($H^2 \dots O^1$) et ($H^1 \dots O^{\delta}$). Ces deux interactions ont cependant des forces assez inégales puisqu'elles conduisent à des écarts de fréquence très différents: 160 cm^{-1} dans le premier cas contre 65 cm^{-1} dans le second (si l'on considère que, selon toute vraisemblance, le vibreur N^1-H^1 libre aurait une fréquence voisine de 3445 cm^{-1}). D'ailleurs le spectre d'absorption du composé I (Glu, tBu, iPr, Me) montre que tous les oscillateurs N^2-H^2 ne sont pas engagés dans la liaison hydrogène ($H^2 \dots O^1$) puisque l'on observe un épaulement marqué à 3435 cm^{-1} , caractéristique d'un groupement N-H adjacent à un radical isopropyle.

L'interaction ($H^1 \dots O^{\delta}$) impose à la chaîne latérale l'une des deux conformations qui correspondent respectivement aux angles azimutaux $\chi_1 \neq 300^\circ, \chi_2 \neq 60^\circ, \chi_3 \neq 180^\circ$ ou $\chi_1 \neq 60^\circ, \chi_2 \neq 300^\circ, \chi_3 \neq 180^\circ$. La valeur $\chi_1 = 60^\circ$ étant très rare dans les résidus glutaminyle au sein des protéines (voir annexe 10), il est probable que la première disposition est avantageée. (Fig. 43)

3.5.-RESULTATS.

Les résultats de l'étude conformationnelle des dipeptides qui dérivent des acides aminés examinés, à chaîne latérale non aliphatique, sont rassemblés dans le tableau XXIV.

Nous y avons mis en évidence la ou les conformations reconnues, la nature des liaisons hydrogène intramoléculaires qui les stabilisent et la valeur des angles azimutaux qui les caractérisent. Lorsque plusieurs valeurs angulaires sont envisagées, nous avons souligné celles qui nous paraissent les plus probables. Enfin les valeurs angulaires indiquées entre parenthèses correspondent à des structures moins bien définies qui peuvent être plus ou moins déformées sans que nous puissions préciser avec exactitude l'amplitude de cette distorsion.

Nature de l'acide dont dérive le dipeptide.	Conformation reconnue.	Nature des interactions stabilisatrices	Angles azimutaux (°)				
			ϕ	ψ	χ_1	χ_2	χ_3
Phénylalanine	$\left\{ \begin{matrix} C_{7\text{éq}} \\ C_5 \end{matrix} \right\}$	$\begin{matrix} (H^2 \dots O^1) \\ (H^1 \dots O^2) \end{matrix} + (H^2 \dots C_6H_5)$	105	230	180	60-90	////
O-Benzyltyrosine			25	0			
Méthionine	$\left\{ \begin{matrix} C_{7\text{éq}} \\ C_5 \end{matrix} \right\}$	$\begin{matrix} (H^2 \dots O^1) \\ (H^1 \dots O^2) \end{matrix} + (H^2 \dots S^\delta)$	105	230	210	60	
S-éthylcystéine			22	0			
Sérine	$\left\{ \begin{matrix} C_5 \\ C_{7\text{éq}} \end{matrix} \right\}$	$\begin{matrix} (H^2 \dots O^1) + (H^1 \dots S^\gamma) \\ (H^1 \dots O^2) + (H^\gamma \dots O^1) \\ (H^2 \dots O^1) + (H^\gamma \dots O^2) \end{matrix}$	(105)	(230)	340	0-60	////
O.benzyl-sérine			20-30	330-360	270-300	180 60	300 60
Homosérine	C_5	$\begin{matrix} (H^1 \dots O^2) + (H^2 \dots O^\gamma) \\ (H^1 \dots O^\delta) + (H^\delta \dots O^2) \end{matrix}$	20	0	180		
Asparagine	$C_{7\text{éq}}$	$(H^2 \dots O^1) + (H^1 \dots O^\gamma)$	60	300	30	30	60
Glutamine	$C_{7\text{éq}}$	$(H^2 \dots O^1) + (H^1 \dots O^\delta)$	105	230	$\left\{ \begin{matrix} 300 \\ 60 \end{matrix} \right\}$	$\frac{240}{120}$	////
			(105)	(230)	$\left\{ \begin{matrix} 300 \\ 60 \end{matrix} \right\}$	$\frac{60}{300}$	$\frac{180}{180}$

Tableau XXV - Conformations cyclisées reconnues dans les dipeptides à chaîne latérale active; nature des contraintes attractives qui stabilisent ces conformations et valeurs des angles azimutaux correspondants (les valeurs soulignées nous paraissent favorisées). Les valeurs entre parenthèses correspondent à des conformations que l'on prévoit quelque peu déformées.

CHAPITRE IV

4- COMPARAISON ENTRE LES RESULTATS EXPERIMENTAUX ET LES CARTES CONFORMATIONNELLES PREVUES PAR LE CALCUL.

Sur les diagrammes numérotés de 44 à 51, nous avons rassemblé, en uniformisant les notations et les conventions de représentation graphique, les résultats théoriques publiés dans la littérature et qui concernent les dipeptides que nous avons nous-même étudiés expérimentalement. A ce propos, nous ferons remarquer que l'habitude est d'y joindre, par des lignes de niveau, les points figuratifs de conformations qui ont la même enthalpie libre E alors que les populations de ces divers états sont en fait déterminées par les valeurs relatives de leur énergie libre. On néglige donc systématiquement l'influence de la contribution entropique et l'on peut ainsi être conduit à des erreurs d'interprétation en comparant de façon trop stricte des conformations isoenthalpiques qui correspondent à des points figuratifs de la surface $E=f(\phi, \psi)$ situés dans des régions de courbures très inégales.

Nous nous sommes limité, dans la série des dipeptides à chaîne latérale inerte, aux composés dérivant de la glycine, de l'alanine et de la valine, dont les caractéristiques sont rassemblées dans le tableau XVI. Ces dipeptides sont bien différenciés et représentatifs de la série des dipeptides à chaîne latérale aliphatique. La glycine se particularise par l'absence de substituant latéral; l'alanine par la présence du plus simple des substituants latéraux et la valine par la présence d'une ramification latérale volumineuse.

Le tableau XVI montre que les comportements des dipeptides dérivés de l'acide α aminobutyrique, de la norleucine et de la leucine se situent entre ceux des modèles obtenus à partir de l'alanine et de la valine. Nous avons inclus dans cette série le dipeptide IV(Me) dérivé de la proline qui se singularise par la rigidité du cycle pyrrolidine.

.../...

Dans la série des dipeptides à chaîne latérale active, certains modèles que nous avons étudiés n'ont pas fait l'objet d'un calcul conformationnel; il s'agit des dipeptides dont la chaîne latérale contient un atome de soufre (méthionine et éthylcystéine) ou qui dérivent de l'homosérine. Nous établirons donc une comparaison entre les résultats théoriques et expérimentaux obtenus sur les dipeptides de la phénylalanine, de la sérine, de l'asparagine et de la glutamine.

Les calculs théoriques consacrés à la conformation des peptides se sont progressivement perfectionnés et l'on peut considérer trois étapes dans leur développement.

Procédé A - Méthode des sphères dures. : Chaque atome de la molécule étudiée est assimilé à une sphère incompressible. La distance qui sépare les centres des deux atomes déterminés est donc au moins égale à la somme de leurs rayons. Cette condition permet de délimiter, sur la carte conformationnelle, les domaines qui correspondent à des conformations stériquement possibles. Ce procédé ne donne aucune indication sur les enthalpies libres des différents conformères envisagés. En outre, les résultats obtenus dépendent des diamètres van der WAALS retenus pour effectuer le calcul. Ce procédé a été utilisé la première fois par G.N. RAMACHANDRAN et coll.⁽⁵⁷⁻⁶¹⁾ en 1963 et les auteurs ont tracé sur le diagramme deux frontières qui correspondent respectivement aux limites que l'on peut prévoir en sélectionnant successivement les rayons atomiques les plus faibles et les plus grands. Ce genre de calcul a ensuite été généralisé par H.A.SCHERAGA et coll.⁽⁶²⁾ qui ont tracé les cartes conformationnelles de la plupart des dipeptides.

Ce procédé est maintenant abandonné au profit d'analyses plus élaborées qui permettent d'estimer les stabilités relatives de deux isomères de conformation et de prévoir leur importance numérique relative.

Procédé B-Méthode des Potentiels d'Interaction: On y tient compte d'une façon plus précise de la nature des forces interatomiques. Considérant deux atomes i et j appartenant à la même molécule, on envisage, entre ces deux particules, une interaction qui,

négligeable à grande distance, devient attractive aux espacements moyens et fortement répulsive lorsque les deux atomes sont pratiquement en contact. Cette interaction est généralement représentée mathématiquement par une fonction potentiel à deux termes et l'on choisit généralement une fonction de LENNARD-JONES ou de BUCKINGHAM.

Fonction de LENNARD-JONES
$$E_{ij} = A_{ij} r_{ij}^{-12} - B_{ij} r_{ij}^{-6}$$

Fonction de BUCKINGHAM
$$E_{ij} = A'_{ij} \exp(-a_{ij} r_{ij}) - B_{ij} r_{ij}^{-6}$$

E_{ij} : potentiel d'interaction entre les atomes d'indice i et j

$A_{ij}, B_{ij}, A'_{ij}, a_{ij}$: coefficients numériques dépendant du couple d'atomes considéré

r_{ij} : distance séparant les atomes d'indice i et j .

Ce procédé n'améliore pas fondamentalement la méthode précédente où l'incertitude sur les rayons de van der Waals apparaît alors dans le choix difficile des valeurs numériques à attribuer aux coefficients A_{ij}, B_{ij}, A'_{ij} et a_{ij} . Pourtant il présente l'avantage appréciable d'associer à chaque conformation permise une enthalpie libre qui, compte tenu de la réserve que nous avons faite à ce propos, permet approximativement d'en apprécier la probabilité d'existence. En outre, il est possible de compléter le calcul en tenant compte des effets multiples qui existent au sein des molécules tels que les effets dipolaires, les empêchements à la libre rotation, la formation de liaison hydrogène, et l'éventuelle déformation des angles de valence.

Cette méthode de calcul conformationnel a été introduite par P. DE SANTIS et coll. ⁽⁶³⁾ dans le cas des polypeptides et elle est maintenant la plus utilisée. Citons notamment les travaux de H. A. SCHERAGA et coll. ⁽⁶⁴⁻⁶⁸⁾, de P. J. FLORY et coll. ⁽⁶⁹⁻⁷²⁾, de E. M. POPOV et coll. ⁽⁷³⁻⁷⁶⁾ et de V. MADISON et J. SCHELLMAN ⁽⁷⁷⁾. Ce procédé de calcul a fait l'objet d'une mise au point par H. A. SCHERAGA ⁽⁷⁸⁾.

Procédé C-Analyse Quantique Globale: Récemment, deux groupes de théoriciens, H. A. SCHERAGA et coll. ⁽⁷⁹⁻⁸⁰⁾ et B. PULLMAN et coll. ⁽⁸¹⁻⁸⁸⁾ se sont attachés à traiter le problème de la conformation des dipeptides sans décomposer arbitrairement les contraintes intramoléculaires en une somme d'effets partiels indépendants, mais en conduisant au contraire le calcul d'une façon

globale à partir des orbitales atomiques. De nouveaux procédés de calcul ont été mis au point et appliqués aux molécules dont la structure chimique est la plus simple. Il s'agit des méthodes dites E.H.T. (Extended Hückel Type)⁽⁸⁹⁾ et P.C.I.L.O. (Perturbative Configuration Interaction using totally Localized Orbitals)⁽⁹⁰⁾ dont nous rapporterons plus loin les résultats concernant certains composés que nous avons nous-même étudiés expérimentalement.

Afin de faciliter la confrontation entre les résultats expérimentaux et les conclusions théoriques auxquelles conduisent les différentes méthodes de calcul utilisées, nous avons indiqué, par des hachures, sur les tableaux XXV à XXIX les dispositions théoriquement interdites et reporté les angles azimutaux associés aux conformations favorisées. Ces valeurs sont placées entre parenthèses lorsqu'elles ne sont pas mentionnées explicitement par les auteurs des publications eux-mêmes, mais obtenues en examinant les cartes conformationnelles qu'ils ont tracées. Dans le cas des dipeptides de la sérine, de l'asparagine et de la glutamine, nous avons indiqué, dans les tableaux XXX à XXXII toutes les conformations stables prévues par le calcul ainsi que leurs caractéristiques (angles azimutaux et interactions stabilisatrices).

4.1.-DIPEPTIDES A CHAÎNE LATÉRALE ALIPHATIQUE-

4.1.1. Dipeptide de la glycine I (Gly, Me, Me)

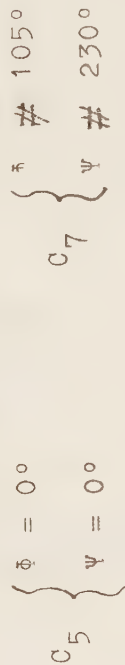
Les expériences que nous avons effectuées sur ce composé nous ont permis de reconnaître de façon sûre les conformations favorisées C_5 ($\phi \neq 105^\circ$, $\psi \neq 230^\circ$) (Tableau XIV). Les résultats théoriques relatifs à cette molécule sont très nombreux et nous avons trouvé dans la littérature^(60,61,62,64,71,74,79,81) huit diagrammes conformationnels que nous avons reproduits sur la figure 44.

L'incertitude du procédé A apparaît immédiatement puisque S.J. LEACH et coll.⁽⁶²⁾ écartent simultanément les éventualités C_5 et C_7 alors que G.N. RAMACHANDRAN et coll.⁽⁶⁰⁾ ne retiennent d'abord que la possibilité C_5 qu'ils complètent ultérieurement⁽⁶¹⁾ par la forme C_7 (Fig. 44a) après avoir pris connaissance des résultats expérimentaux publiés par S.I. MIZUSHIMA et coll.⁽¹¹⁻¹⁸⁾.

.../...

Référence	(60)	(61)	(62)	(64)	(71)	(74)	(79)	(81)
Méthode de calcul	A	A	A	B	B	B	(E.H.T.) C	C (P.C.I.L.O.)
C ₅ $\left\{ \begin{array}{l} \Phi(0) \\ \Psi(0) \end{array} \right\}$			////	////	////	////	(0) (0)	0 0
C ₇ $\left\{ \begin{array}{l} \Phi(0) \\ \Psi(0) \end{array} \right\}$	////		////	(90) (250)	(90) (270)	112,6 248,2	//// ////	100 220
Ordre de stabilité décroissante des conformations				C ₇ C ₅	C ₇ C ₅	C ₇ C ₅	C ₅ C ₇	C ₇ C ₅
Figure n°44	a	a	a	b	c	d	e	f

Tableau XXV - Prévisions théoriques relatives au dipeptide I(Gly, Me, Me) à comparer aux résultats expérimentaux: deux conformations de stabilités comparables.



Aucun des diagrammes obtenus par la méthode B ne justifie l'existence de la conformation C_5 et le minimum d'énergie qui est associé à la conformation C_7 n'apparaît que lorsque l'on prend en considération les effets dipolaires ⁽⁷¹⁾ (Fig.43c) où la possibilité de formation de la liaison hydrogène ($H^2...O^1$) ^(64,74) (Fig.44b et d).

Enfin on constatera que l'analyse quantique elle-même ne conduit pas à des conclusions dénuées d'équivoque puisque les résultats obtenus diffèrent sensiblement suivant les auteurs. C'est ainsi qu'en utilisant le procédé de calcul désigné, E.H.T, HOFFMANN et A.IMAMURA ⁽⁷⁹⁾ prévoient la chélation C_5 mais écartent la possibilité C_7 (Fig.43e). Un résultat analogue est trouvé par G.GOVIL ⁽⁹¹⁾ qui, en employant la même méthode, conclut à l'inexistence de la conformation C_7 . Au contraire l'analyse globale P.C.I.L.O. conduit B.PULLMAN et coll. ⁽⁸¹⁾ à retenir les deux éventualités C_5 et C_7 que nous avons nous-même identifiées expérimentalement.

4.1.2. Dipeptide de l'alanine. I (Ala, Me, Me)

Dans le cas du dipeptide dérivé de l'alanine, nos mesures ont mis en évidence l'existence d'une conformation C_5 légèrement déformée ($\phi \neq 20^\circ, 340^\circ < \psi < 360^\circ$) et d'une disposition C_7 équatoriale ($\phi \neq 105^\circ, \psi \neq 230^\circ$). Ces résultats peuvent être comparés aux diagrammes théoriques ^(60,61,62,64,68,71,74,79,81,87) dont les conclusions sont reportées sur le tableau XXVI et représentées sur la figure 45.

On remarquera sur les cartes qui y sont rassemblées que la substitution asymétrique de l'atome de carbone C^α entraîne la disparition du centre de symétrie du diagramme conformationnel.

La méthode des sphères dures n'exclut pas la conformation C_5 , mais elle écarte l'éventualité C_7 axiale. Elle permet en outre à certains auteurs ⁽⁶¹⁾ d'interpréter l'existence de la chélation C_7 équatoriale (Fig.45a).

Les résultats obtenus par des calculs de type B sont extrêmement contradictoires. Leurs conclusions s'accordent généralement pour considérer que la forme C_7 équatoriale est favorisée par un effet dipolaire ⁽⁷¹⁾ (Fig.45 b et d). Certains théoriciens ^(68,74) accordent également une certaine importance à la

Référence	(60)	(61)	(62)	(64)	(68)	(71)	(74)	(79)	(81)	(87)
Méthode de calcul	A	A	A	B	B	B	B	C (E.H.T)(P.C.I.L.O.)	C (P.C.I.L.O.)	C
C_5 $\left\{ \begin{array}{l} \Phi(^{\circ}) \\ \Psi(^{\circ}) \end{array} \right\}$					21,8 345,1			60 330	0 0	9 344
$C_{7\text{éq.}}$ $\left\{ \begin{array}{l} \Phi(^{\circ}) \\ \Psi(^{\circ}) \end{array} \right\}$				(95) (250)	105 252	(100) (275)	108,2 249,7		100 220	102 220
$C_{7\text{ax.}}$ $\left\{ \begin{array}{l} \Phi(^{\circ}) \\ \Psi(^{\circ}) \end{array} \right\}$					249,1 111,2		240,9 113,1		260 140	255 140
Ordre de stabilité décroissante des conformations.				$C_{7\text{éq.}}$ $C_5, C_{7\text{ax.}}$	$C_{7\text{éq.}}$ C_5 $C_{7\text{ax.}}$	$C_{7\text{éq.}}$ $C_5, C_{7\text{ax.}}$	$C_{7\text{ax.}}$ $C_{7\text{éq.}}$ C_5	C_5 $C_{7\text{éq.}}, C_{7\text{ax.}}$	$C_{7\text{ax.}}$ $C_{7\text{aq.}}$ C_5	$C_{7\text{éq.}}$ C_5 $C_{7\text{ax.}}$
Figure n° 45	e	a	a	b	c	d	e	f	g	h

Tableau XXVI- Prévisions théoriques relatives au dipeptide I(Ala, Me, Me) à comparer aux résultats expérimentaux:

deux conformations identifiées $\left\{ \begin{array}{l} C_5 (\Phi \neq 20^{\circ}, \Psi = 340^{\circ}-360^{\circ}) \\ C_{7\text{éq.}} (\Phi \neq 105^{\circ}, \Psi \neq 230^{\circ}) \end{array} \right\}$

La forme $C_{7\text{éq.}}$ est plus stable que la disposition C_5

disposition axiale et G.M.CRIPPEN et H.A.SCHERAGA localisent un minimum d'énergie en un point ($\phi = 21,8^\circ$, $\psi = 345,1^\circ$) qui correspond à une forme cyclisée C_5 légèrement gauchie ⁽⁶⁸⁾.

Parmi les calculs quantiques ^(79,81), la méthode P.C.I.L.O. ⁽⁸¹⁾ conduit aux conclusions qui sont les plus proches de nos propres observations expérimentales (Fig.45g). Elle justifie en effet l'existence des trois conformations C_5 , C_{7ax} et C_{7eq} en leur attribuant des angles azimutaux relativement voisins de ceux que nous avons trouvés. Dans le détail, nous lui objecterons toutefois de situer le minimum énergétique absolu au point qui correspond à la forme C_7 équatoriale que l'expérience ne permet pas d'identifier et de ne pas rendre compte de façon assez précise des possibilités de déformation de la structure C_5 . A cet égard, l'ordre de stabilité proposé par G.M.CRIPPEN et H.A.SCHERAGA est plus proche de celui que nous avons nous-même retenu.

Récemment B.MAIGRET et coll. ⁽⁸⁷⁾ ont perfectionné leurs calculs conformationnels relatifs au dipeptide de l'alanine en déterminant l'énergie libre des divers conformères C_5 , C_{7eq} et C_{7ax} . Ils en déduisent que la conformation C_5 n'est pas parfaitement plane ($\phi = 9^\circ$, $\psi = 344^\circ$) et que la conformation C_{7eq} ($\phi = 102^\circ$, $\psi = 220^\circ$) est plus stable que la conformation C_{7ax} ($\phi = 255^\circ$, $\psi = 140^\circ$). Ces derniers résultats sont donc en parfait accord avec nos conclusions expérimentales (Fig.45h.)

4.1.3.-Dipeptide de la valine I (Val, Me, Me).

L'expérience montre que, dans ce cas, le substituant isopropyle assez encombrant est la cause d'un fort gauchissement de la conformation C_5 ($\phi \neq 28^\circ$, $330^\circ < \psi < 360^\circ$). La stabilité de la conformation C_7 équatoriale ($\phi \neq 105^\circ$, $\psi \neq 230^\circ$) ne semble pas profondément modifiée (comparer les populations du conformère C_{7eq} dans le tableau XVI).

Seule la méthode de calcul quantique (variante P.C.I.L.O.) ⁽⁸²⁾ conduit à des résultats qui se rapprochent de nos conclusions expérimentales (Tableau XXVII). On constatera qu'elle attribue, dans ce cas particulier, le minimum absolu d'énergie à la forme

.../...

Référence	(62)	(74)	(82)
Méthode de calcul	A	B	C(P.C.I.L.O.)
$C_5 \begin{cases} \phi(^{\circ}) \\ \psi(^{\circ}) \end{cases}$	////// //	////// //////	30 330
$C_{7\text{éq}} \begin{cases} \phi(^{\circ}) \\ \psi(^{\circ}) \end{cases}$	////// ////// //////	105,9 252,8	120 180
$C_{7\text{ax}} \begin{cases} \phi(^{\circ}) \\ \psi(^{\circ}) \end{cases}$		243,3 113,4	240 180
Ordre de stabilité décroissante des divers conformères		$C_{7\text{ax}}$ $C_{7\text{éq}}$ C_5	$C_{7\text{éq}}$ C_5 $C_{7\text{ax}}$
Figure n°46	a	a	b

Tableau XXVII- Prévisions théoriques relatives au dipeptide I(Val,Me,Me) à comparer aux résultats expérimentaux.

-deux conformations identifiées ($C_5 : \phi \neq 28^{\circ}, 340^{\circ} < \psi < 360^{\circ}$
 $(C_{7\text{éq}} : \phi \neq 105^{\circ}, \psi \neq 230^{\circ}$

-la conformation $C_{7\text{éq}}$ est la plus stable.

C_7 équatoriale et que le désaccord se limite donc aux valeurs exactes des angles azimutaux qui sont respectivement associés aux conformations stables C_5 et $C_{7\text{éq}}$ (Fig.46).

4.1.4.Dipeptide de la proline IV(Me).

Parmi les composés que nous avons examinés, le dérivé de la proline se particularise par la relative invariance de l'angle ϕ et l'expérience ne permet de reconnaître que la seule forme cyclisée C_7 équatoriale ($\phi \neq 100^{\circ}-120^{\circ}, \psi \neq 240^{\circ}$) (Fig.13_{a2})

D'une façon générale (tableau XXVIII) les procédés A et B conduisent à écarter l'éventualité C_7 équatoriale (62,72) sauf lorsqu'ils font à priori intervenir l'existence d'une liaison hydrogène intramoléculaire (74,77). Les auteurs retiennent alors un angle ψ de 250° , qui est proche de celui que nous proposons nous-même (Fig.47 a et b).

.../...

Les conclusions des calculs quantiques sont très divergentes. On est surpris de constater que la variante E.H.T.⁽⁸⁰⁾ attribue des énergies très élevées aux conformations dont l'angle azimutal Ψ est compris entre 180° et 300° (Fig.47c), c'est-à-dire dans un intervalle qui contient précisément la valeur 240° qui caractérise la conformation $C_{7\text{éq}}$. Sur le diagramme tracé

Référence	(62)	(72)	(74)	(77)	(77)*	(80)*	(84)
Méthode de calcul	A	B	B	B	B	C (EHT)	C (PCILO)
$C_{7\text{éq}}$ $\Psi(^\circ)$	////	////	266	(250)	(250)	////	////
Angle $\Psi(^\circ)$ de stabilité maximale	270 à 360	325	266	(250)	(250)	0	340
Figure 47	a	a	a	b	b	c	c

Tableau XXVIII- Prévisions théoriques relatives au dérivé IV(Me) et IV(H)*. La conformation $C_{7\text{éq}}$ identifiée expérimentalement correspond aux angles azimutaux $\Phi \neq 100-120^\circ$, $\Psi \neq 240^\circ$.

en appliquant la méthode P.C.I.L.O.⁽⁸⁴⁾ (Fig.47c) on ne constate aucune singularité pour la valeur $\Psi = 240^\circ$, mais on observe un large palier de faible énergie qui s'étend entre 250° et 360° et que l'on peut rapprocher de la conformation que nous avons identifiée. Il est probable que le désaccord, dans ce cas, qui sépare les résultats théoriques et expérimentaux est dû au fait que les calculs ont imposé de façon trop rigide la condition géométrique $\Phi = 120^\circ$ alors que le cycle pyrrolidine est capable de se déformer légèrement⁽⁹²⁾. L'angle Φ peut donc se rapprocher de la valeur 105° qui correspond à la condition idéale d'existence de la liaison hydrogène intramoléculaire ($H^2 \dots O^1$) (Cf: partie 2.1.). Un calcul récent de B. PULLMAN et coll.⁽⁹³⁾ sur le composé de formule $CH_3-CO-NH-CH(CO-N)-CH_2-CH_2$ montre que la déformation du cycle pyrrolidine accroît le nombre de possibilités conformationnelles; notons en particulier que le minimum absolu d'enthalpie libre se situe pour les valeurs $\Phi \neq 31^\circ$ et $\Psi \neq 327^\circ$, tout à fait compatibles avec

.../...

l'existence de la liaison hydrogène ($H...O$) qui existe dans les composés voisins de formule III (voir tableau VIb).

4.2.-DIPEPTIDES A CHAÎNE LATÉRALE NON PARAFFINIQUE

Nous ne commenterons pas, dans ce qui va suivre, les résultats théoriques auxquels conduit la méthode des sphères dures lorsqu'elle est appliquée en assimilant le substituant latéral à un volume indéformable. En effet, à cause des facteurs qu'elle néglige à priori, une telle analyse ne peut manifestement pas rendre compte des phénomènes que nous avons observés.

4.2.1. Dipeptide de la phénylalanine I (Phe, Me, Me)

Du point de vue expérimental, le dipeptide de la phénylalanine se singularise par la grande stabilité d'une conformation C_5 assez nettement gauchie ($\phi \neq 25^\circ$, $\psi \neq 0^\circ$). Rappelons que pour expliquer ce comportement particulier, et rendre compte de l'abaissement de fréquence de la bande d'absorption L, nous avons suggéré l'existence possible d'une attraction stabilisatrice supplémentaire s'exerçant entre le site N^2-H^2 et le noyau aromatique de la chaîne latérale (Fig. 27).

Ces résultats peuvent être comparés à deux cartes conformationnelles théoriques (^{76,82}) qui sont reproduites sur la figure 48 et dont les conclusions sont résumées sur le tableau XXIX.

Il y apparaît que nos observations expérimentales sont en désaccord avec les conclusions avancées par E.M. POPOV et coll. au terme d'un calcul théorique de type B(⁷⁶), ce qui n'a rien de très étonnant puisque ces chercheurs n'ont introduit, dans le développement des fonctions potentiel qu'ils ont utilisées, aucun terme complémentaire qui traduise les possibilités d'interaction entre une fonction amide et un noyau aromatique, ainsi que la possibilité de formation de la liaison hydrogène ($H^1...O^2$).

Il est surprenant de constater que les auteurs qui procèdent par la méthode quantique globale (variante P.C.I.L.O.) (⁸²) considèrent toujours la forme C_{7ax} comme la plus stable alors que nos essais spectroscopiques ne l'ont pas mis en

.../...

Référence	(76)	(82)
Méthode de calcul	B	C(P.C.I.L.O.)
C_5 $\begin{cases} \phi & (^\circ) \\ \psi & (^\circ) \\ \chi_1 & (^\circ) \\ \chi_2 & (^\circ) \end{cases}$		$\begin{cases} 0 & \begin{cases} 40 \\ 320 \\ 300 \\ 60 \end{cases} \\ 0 & \\ 180 & \text{ou} \\ 60 & \end{cases}$
$C_{7\text{éq}}$ $\begin{cases} \phi & (^\circ) \\ \psi & (^\circ) \\ \chi_1 & (^\circ) \\ \chi_2 & (^\circ) \end{cases}$	106 249	
$C_{7\text{ax}}$ $\begin{cases} \phi & (^\circ) \\ \psi & (^\circ) \\ \chi_1 & (^\circ) \\ \chi_2 & (^\circ) \end{cases}$	242 118	260 140 180 300
Ordre de stabilité décroissante des différentes conformations. ↓	$C_{7\text{ax}}$ $C_{7\text{éq}}$ C_5	$C_{7\text{ax}}$ C_5 $C_{7\text{éq}}$
Figure 48	a	b

Tableau XXIX: Prévisions théoriques relatives au dipeptide I(Phe,Me,Me) à comparer aux résultats expérimentaux:deux conformations cyclisées identifiées:

C_5 ($\phi \neq 25^\circ, \psi \neq 0^\circ, \chi_1 \neq 180^\circ$ et $\chi_2 \neq 60-90^\circ$)
et $C_{7\text{éq}}$ ($\phi \neq 105^\circ, \psi \neq 230^\circ$)

évidence. Ils trouvent aussi deux minimums situés au voisinage de la conformation C_5 . La première qui est associée aux angles $\phi = \psi = 0^\circ$ correspondrait à une structure plane étirée qui nous paraît peu probable pour une molécule asymétrique. Pourtant les valeurs χ_1 et χ_2 proposées sont assez proches de celles que nous avons déterminées par spectroscopie infrarouge. La seconde ($\phi=40^\circ, \psi=320^\circ$) est trop fortement gauchie pour permettre l'interaction attractive entre la seconde fonction amide et le noyau aromatique, et l'angle $\chi_1=300^\circ$ est éloigné de la valeur expérimentale $\chi_1 \neq 180^\circ$.

.../...

En admettant que la méthode P.C.I.L.O. rende exactement compte de l'aromaticité de la chaîne latérale de la phénylalanine, on peut expliquer le désaccord entre résultats théoriques et expérimentaux en considérant que le calcul est conduit en imposant des valeurs trop strictes aux angles χ_1 et χ_2 lors du calcul conformationnel. Les auteurs ont d'ailleurs des opinions très variées sur les valeurs de l'angle χ_2 qui conduisent à des minimums de l'énergie de rotation autour de la liaison $C^\beta-C^\gamma$.

4.2.2. Dipeptide de la sérine I(Ser,Me,Me)

Nous avons montré que le dipeptide de la sérine adopte simultanément la conformation C_5 ($\phi \neq 20^\circ, \psi \neq 340-360^\circ, \chi_1 = 270-300^\circ, \chi_2 = 0-60^\circ$) et la conformation C_7 équatoriale ($\phi \neq 105^\circ, \psi \neq 230^\circ, \chi_1 \neq 60^\circ, \chi_2 \neq 60^\circ$ ou $\chi_1 \neq 180^\circ, \chi_2 \neq 300^\circ$) stabilisées respectivement par les liaisons hydrogène internes ($H^\gamma \dots O^1$) et ($H^\gamma \dots O^2$) (Fig.35).

On peut écarter le diagramme proposé par S.J.LEACH et coll. (62) qui ont appliqué la méthode des sphères dures et qui trouvent donc des résultats analogues à ceux qui correspondent au dipeptide de l'alanine (Fig.45a).

Il est plus intéressant de confronter nos conclusions avec celles tirées d'un calcul conduit par la méthode quantique. (variante P.C.I.L.O.) (86) (Fig.49).

Les caractéristiques des conformations d'enthalpie minimale sont rassemblées dans le tableau XXX. Ces dernières y sont rangées par ordre de stabilité décroissante à partir du haut du tableau.

Conformation	$\phi(^{\circ})$	$\psi(^{\circ})$	$\chi_1(^{\circ})$	$\chi_2(^{\circ})$	Liaisons hydrogène intramoléculaires
C_7 équatoriale	90	240	60	60	$\left\{ \begin{array}{l} (H^2 \dots O^1) \\ (H^\gamma \dots O^2) \end{array} \right\}$
C_5	0	0	180	180	$\left\{ \begin{array}{l} (H^1 \dots O^2) \\ (H^2 \dots O^\gamma) \end{array} \right\}$
-	240	180	60	300	$(H^\gamma \dots O^1)$
-	240	80	60	300	$(H^\gamma \dots O^1)$

Tableau XXX- Prévisions théoriques relatives au dipeptide I(Ser,Me,Me) à comparer aux résultats expérimentaux: deux conformations identifiées :

C_5 ($\phi = 20-30^\circ, \psi = 340^\circ-360^\circ, \chi_1 = 270^\circ-300^\circ$)
 $C_{7\text{éq}}$ ($\phi \neq 105^\circ, \psi \neq 230^\circ, \chi_1 \neq 60^\circ, \chi_2 \neq 60^\circ$ ou $\chi_1 \neq 180^\circ, \chi_2 \neq 300^\circ$)

On constate un bon accord en ce qui concerne la présence de la conformation C_7 équatoriale stabilisée par l'interaction supplémentaire ($H^{\gamma} \dots O^2$). Une légère divergence apparaît à propos de la forme C_5 où le calcul conclut à une stabilisation par la liaison hydrogène ($H^2 \dots O^{\gamma}$) alors que l'expérience suggère plutôt une interaction ($H^{\gamma} \dots O^1$) (Tableau XX). A cette différence près, l'accord entre les résultats du calcul et nos propres conclusions expérimentales confirme bien l'existence des structures C_5 et C_7 équatoriales dans les dipeptides.

4.2.3. Dipeptides de l'asparagine I(Asn, Me, Me, H) et de la glutamine I(Gln, Me, Me, H).

Les composés qui ont fait l'objet d'un calcul conformationnel ne sont pas tout à fait identiques à ceux que nous avons étudiés puisqu'il s'agit en fait de dipeptides où la fonction amide de la chaîne latérale est primaire. Nous avons déjà signalé que la N-alkylation de cette fonction, qui la transforme donc en fonction amide secondaire de conformation trans selon toute probabilité, ne limite en rien les possibilités de déformation de la molécule puisque l'hydrogène ainsi substitué est incapable d'interagir avec la squelette dipeptidique comme le montre l'examen des modèles de DRAIDING.

Les dipeptides que nous avons étudiés I(Asn, Me, Me, Me) et I(Glu, Me, Me, Me) adoptent la conformation C_7 équatoriale ($\phi \neq 105^\circ$ $\psi \neq 230^\circ$) stabilisée par une interaction entre la première fonction amide et le carbonyle de la chaîne latérale soit respectivement ($H^1 \dots O^{\gamma}$) et ($H^1 \dots O^2$). Chacune de ces liaisons hydrogène entre le squelette peptidique et la chaîne latérale laisse à cette dernière deux possibilités conformationnelles caractérisées par les angles azimutaux indiqués dans la légende du tableau XXIV. Etant donné la rareté des valeurs $\gamma_2 \neq 60^\circ$ dans les résidus asparaginylo et glutaminyle des protéines (voir annexes 9 et 10) nous avons considéré que les dispositions qui correspondent à la valeur $\psi \neq 300^\circ$ étaient les plus favorisées.

Ces résultats peuvent être comparés aux cartes conformationnelles de J.J. LEACH et coll. (62) tracées par la méthode des sphères dures et qui écartent la conformation C_7 équatoriale

Il est plus intéressant de les comparer aux conclusions d'un calcul quantique (variante P.C.I.L.O.) effectué par B.MAIGRET et coll.⁽⁸⁶⁾ (Fig.50 et 51). Nous avons indiqué dans les tableaux XXXI et XXXII les conformations retenues au terme de ce calcul, et elles y sont décrites par leurs angles azimutaux.

On constate que, dans les deux cas, le calcul théorique conduit à conclure que la forme C_7 équatoriale est la plus stable, mais cet accord avec l'expérience s'accompagne d'une divergence sur la nature de la liaison hydrogène qui s'établit entre la chaîne latérale et le squelette peptidique. Les tableaux XXXI et XXXII montrent que l'interaction stabilisatrice théoriquement mise en cause est la liaison hydrogène ($H^{\delta} \dots O^2$) ou ($H^{\epsilon} \dots O^2$) alors que nous avons plutôt envisagé une attraction ($H^1 \dots O^{\gamma}$) ou ($H^1 \dots O^{\delta}$) selon la nature du dipeptide.

Conformation	ϕ (°)	ψ (°)	χ_1 (°)	χ_2 (°)	Liaisons hydrogène Intramoléculaires
C_7 équatoriale	90-120	180-210	60	60	$(H^2 \dots O^1) + (H^{\delta} \dots O^2)$
Hélice α gauche	240	180-210	60	60	$(H^{\delta} \dots O^2)$
	300	150-180	60 ou 300	180	
	300	0	300	180	

Tableau XXXI- Prévisions théoriques relatives au dipeptide I(Asn, Me, Me, H);

Résultats expérimentaux: conformation C_7 équatoriale ($\phi \neq 105^\circ$, $\psi \neq 230^\circ$) stabilisée par les liaisons hydrogène ($H^2 \dots O^1$) et ($H^1 \dots O^{\gamma}$) qui imposent à la chaîne latérale l'une des dispositions ($\chi_1 \neq 60^\circ$, $\chi_2 \neq 120^\circ$) ou ($\chi_1 \neq 300^\circ$, $\chi_2 \neq 240^\circ$).

Conformation	ϕ (°)	ψ (°)	χ_1 (°)	χ_2 (°)	χ_3 (°)	Liaisons hydrogène intramolécul.
C_7 équatoriale	90	210	60	300	300	$(H^2 \dots O^1) + (H^{\epsilon} \dots O^2)$
C_5	30	330-360	300	60	180	$(H^1 \dots O^2)$
	150-210	240-300	300 ou 60	60 ou 300	60 ou 180	$(H^1 \dots O^{\delta})$

Tableau XXXII- Prévisions théoriques relatives au dipeptide I(Gln, Me, Me, H); Résultats expérimentaux: conformation C_7 équatoriale ($\phi \neq 105^\circ$, $\psi \neq 230^\circ$) stabilisée par les liaisons hydrogène ($H^2 \dots O^1$) et ($H^1 \dots O^{\delta}$) qui imposent à la chaîne latérale l'une des dispositions ($\chi_1 \neq 60^\circ$, $\chi_2 \neq 300^\circ$, $\chi_3 \neq 180^\circ$) ou ($\chi_1 \neq 300^\circ$, $\chi_2 \neq 60^\circ$, $\chi_3 \neq 180^\circ$).

.../...

4.3.-CONCLUSIONS.

D'une façon générale, les résultats obtenus par la méthode des sphères dures s'opposent fréquemment aux conclusions expérimentales. Ce procédé est toutefois utile pour localiser, sur le diagramme conformationnel, les régions qui correspondent à des dispositions stériquement permises. Il est d'ailleurs remarquable qu'une méthode aussi simple dans son principe conduise à des résultats comparables à ceux de méthodes plus élaborées. Le fait que les points représentatifs des conformations des résidus amino-acides contenus dans les protéines se placent presque tous à l'intérieur des limites ainsi déterminées montre que les interactions à courte distance et notamment les effets stériques, jouent un grand rôle dans la détermination des structures des protéines.

Dans la recherche des conformations les plus stables des molécules dipeptidiques, la méthode quantique P.C.I.L.O. paraît conduire aux meilleurs résultats, qui sont souvent en bon accord avec l'expérience. Il n'en est pas de même du procédé de calcul désigné E.H.T. qui écarte systématiquement l'éventualité des conformations C_7 qui sont pourtant celles que la spectroscopie infrarouge met le plus fréquemment en évidence.

Les procédés de calcul qui consistent à additionner des effets partiels en juxtaposant plusieurs fonctions potentiel d'interaction donnent des résultats qui dépendent beaucoup des hypothèses sur lesquelles elles sont fondées. Toutes nos observations expérimentales mettent en évidence le rôle très important qui est joué ^{par} les liaisons hydrogène intramoléculaires dans la stabilisation des conformations favorisées des molécules dipeptidiques que nous avons étudiées. Il va de soi que tout calcul théorique qui ne prend pas ce phénomène en considération ne peut conduire qu'à des conclusions assez nettement différentes des résultats expérimentaux. Tel est le cas par exemple des divergences qui apparaissent dans la région du diagramme conformationnel qui entoure l'origine des axes et qui correspond à une forme C_5 plus ou moins déformée. Toute analyse conduite par un procédé de calcul du type B ne peut que sous-évaluer la probabilité de

trouver un point figuratif dans cette portion de la carte puisqu'elle ne tient pas compte de la possibilité d'une interaction hydrogène ($H^1 \dots O^2$) et qu'elle introduit au contraire dans sa fonction potentiel un terme qui traduit une répulsion entre ces deux atomes. De même V.MADISON et J.SCHELLMAN⁽⁷⁷⁾ ont, dans le cas du dipeptide IV(Me) dérivé de la proline, attiré l'attention sur l'influence décisive que pouvait avoir sur les résultats théoriques, la prise en considération d'une possibilité de liaison hydrogène entre H^2 et O^1 (stabilisation de la forme C_7 équatoriale).

Il faut aussi considérer que les résultats théoriques concernent généralement l'enthalpie libre des molécules étudiées alors que la stabilité des divers états est en fait déterminée par l'énergie libre. Dans le seul cas du dipeptide dérivé de l'alanine, une carte de probabilité a été dressée par la méthode P.C.I.L.O. et elle montre que le terme entropique n'est pas négligeable dans tous les cas et qu'il peut même inverser l'ordre de stabilité des conformations déterminé par les enthalpies libres et notamment les probabilités d'existence des conformations C_7 équatoriale et axiale.

Enfin, nous pensons que le calcul conformationnel du dipeptide de l'homosérine présenterait un intérêt malgré la rareté, voire l'absence de ce type de résidu dans les protéines. C'est en effet le seul dipeptide de conformation connue qui n'adopte ni la conformation C_5 ni la conformation C_7 ; la chaîne latérale y joue un rôle déterminant grâce à la présence d'une fonction hydroxyle où l'atome d'oxygène joue le rôle d'un site accepteur de proton dans la liaison hydrogène ($H^1 \dots O^\delta$). Le calcul conformationnel de cette molécule serait donc un bon moyen d'apprécier le degré d'exactitude des divers procédés de calcul théorique.

CHAPITRE V

5 - COMPARAISON ENTRE LES CONFORMATIONS DES DIPEPTIDES DISSOUS DANS UN SOLVANT INERTE ET CELLES QU'ADOPTENT LES RESIDUS CORRESPONDANTS INCORPORES DANS UN HOMOPOLYPEPTIDE OU UNE PROTEINE.

Dans les chapitres 2 et 3, nous avons décrit les conformations favorisées prises par quelques dipeptides dans un solvant inerte. Ainsi, nous avons montré que la nature du substituant latéral peut en modifier le comportement à cause d'interactions spécifiques qui s'exercent entre l'enchaînement peptidique principal et un site actif porté par le groupement latéral. On sait aussi que la structure secondaire adoptée par un homopolypeptide dépend de la nature de l'acide-amino de départ. Il est donc apparu logique de rechercher une éventuelle corrélation entre les conformations prises par le dipeptide et l'homopolypeptide qui comportent le même résidu.

En outre, on dispose maintenant de données assez exactes sur la structure de quelques protéines. Ces indications sont le résultat d'études radiocristallographiques effectuées sur des échantillons cristallisés sous une forme généralement hydratée. Elles sont, dans certains cas, suffisamment précises pour que l'on puisse localiser chaque atome de la maille par ses coordonnées et en déduire la conformation des différents résidus et les angles azimutaux φ et ψ correspondants. Nous avons comparé ces valeurs à celles qui sont associées aux dispositions favorisées qu'adoptent les molécules modèles dipeptidiques placées dans un solvant inerte comme le tétrachlorure de carbone.

.../...

5.1.- COMPARAISON ENTRE LES STRUCTURES DES MODELES ET CELLES DES HOMOPOLYPEPTIDES.

A cause de leur insolubilité dans les solvants inertes, les homopolypeptides sont souvent étudiés dans des solvants qui possèdent une certaine activité du point de vue des interactions soluté-solvant. Afin de comparer les observations faites sur les dipeptides aux résultats obtenus sur les polymères, nous ne retiendrons, en ce qui concerne ces derniers, que les résultats d'expériences effectuées sur des solutions dans le chloroforme ou sur des échantillons solides. Le tableau XXXIII rassemble les données que nous avons pu trouver et qui sont relatives à la conformation des homopolypeptides correspondant aux dipeptides que nous avons examinés. Nous avons également retenu les indications qui peuvent être fournies par des études faites sur des espèces chimiquement très voisines de celles que nous avons nous-même examinées (dipeptide de la S-éthylcystéine et poly-S-benzyl-L-cystéine par exemple).

Dans la série des composés dont le substituant latéral est aliphatique, nous avons montré que les conformations favorisées étaient relativement indépendantes de la nature du groupe latéral et qu'on observait seulement un gauchissement de la forme C_5 plus ou moins accentué suivant l'encombrement du substituant. Au contraire, dans le cas des polypeptides, on constate que la polyglycine se singularise par son enroulement en une hélice de symétrie ternaire (polyglycine II)⁽⁹⁵⁾; la présence de la chaîne latérale dans les autres cas interdit cette possibilité. De même, la poly-L-valine n'adopte pas à l'état solide la conformation hélicoïdale α , à cause sans doute de l'encombrement des groupes isopropyle.

Enfin, dans la série des dipeptides à chaîne latérale active, il me semble exister aucune relation entre les conformations des molécules modèles que nous avons décrites dans le chapitre 3 et celles des homopolypeptides correspondants. C'est ainsi que le résidu homoséryle par exemple qui apparaît comme très singulier lorsque l'on examine le comportement du dipeptide, se dispose dans une structure α -hélicoïdale droite lorsqu'il est incorporé dans l'homopolypeptide correspondant.

.../...

Polypeptide	Conformation ^b	Etat physique et Méthode d'é- tude. ^a		Références
Polyglycine	I (β)	film	RX	(94)
	II	film	RX	(95)
Poly-l-alanine	α_D	film	RX	(96,97)
	β_D	film	RX	(94,96)
Poly-l-leucine	α_D	CHCl ₃	DRO	(98)
Poly-l-valine	β	film	RX	(99)
Poly-l-proline	I	film	RX	(100)
	II	film	RX	(101)
Poly-l-phénylalani- ne	α_D			(102)
Poly-l-méthionine	α_D	film	RX	(103)
	α_D	CHCl ₃	DRO	(104)
Poly-S-benzyl-l- cystéine	β	film	RX	(105)
Poly-l-sérine	β	film	RX	(52)
Poly-l-homosérine	α_D	CHCl ₃	DRO	(53)
Poly- β -l-aspartate de benzyle	α_G	CHCl ₃	DRO	(56)
	ω	film	RX	(106)
	ω	film	RX	(106)
Poly- γ -l-glutamate de benzyle	α_D	film	RX	(55)

Tableau XXXIII- Conformations des homopolypeptides corres-
pondants aux dipeptides que nous avons étudiés.

a) La plupart des structures ont été déterminées par diffrac-
tion des rayons X à partir de films orientés (film, RX);
dans les autres cas, l'étude a été conduite en solution
(CHCl₃) par dispersion rotatoire optique (DRO).

b) α_D : hélice α droite
 α_G : hélice α gauche
 β : structure β
 ω : hélice ω

On remarquera aussi que les deux dipeptides qui dérivent de l'asparagine et de la glutamine ont des comportements très voisins alors que la poly- β -l-aspartate et le poly- γ -l-glutamate de benzyle forment des hélices α qui s'enroulent dans des sens opposés.

Il résulte donc des comparaisons que nous avons pu faire entre les dipeptides et les homopolypeptides que les forces qui déterminent les conformations de ces deux types de composés ne sont pas exactement les mêmes. L'établissement de liaisons hydrogène entre la chaîne latérale et le squelette dipeptidique est le phénomène directeur dans le premier cas tandis que la succession des résidus acides aminés dans le second cas conduit principalement à l'un des deux arrangements: hélice α et structure β . Il apparaît donc que les molécules que nous avons examinées se prêtent mieux que les polypeptides à une étude fine des caractéristiques propres à chaque résidu.

5.2.- COMPARAISON DES CONFORMATIONS PRISES PAR LES DIPEPTIDES ET LES RESIDUS CORRESPONDANTS AU SEIN DES PROTEINES.

Les structures radiocristallographiques de quatre protéines sont maintenant connues avec une bonne précision. Il s'agit du lysozyme (¹⁰⁷), de la myoglobine (¹⁰⁸), de la carboxypeptidase-A (¹⁰⁹) et de la tosyl- α -chymotrypsine (¹¹⁰). A partir des coordonnées des atomes, il est possible de calculer les angles azimutaux ϕ , ψ , χ_1 , χ_2 ... qui décrivent la conformation de chaque résidu. Compte tenu de la précision avec laquelle sont connues les structures, les angles ϕ et ψ que l'on en déduit sont exacts à 20° près et l'incertitude sur les valeurs χ_1 , χ_2 ... est de 30°.

Grâce à Monsieur le Professeur B.PULLMAN, que nous remercions vivement, nous avons eu connaissance des plus récents travaux effectués dans ce domaine et nous avons pu disposer de tout un ensemble de valeurs anglaises ϕ , ψ , χ_1 , χ_2 ... qui ont été calculées par lui-même et ses collaborateurs à partir de résultats radiocristallographiques. Certaines de ces données sont reproduites dans les tableaux annexes 1 à 10 et concernent les résidus que nous avons nous-même étudiés et ceux qui leur sont chimiquement très voisins: glycyle, alanyle, valyle, phénylalanyle, tyrosyle, méthionyle, séryle, thréonyle, asparaginyle et glutaminyle.

.../...

Dans la série des résidus à chaîne latérale aliphatique (Gly, Ala, et Val), nous n'avons retenu que les valeurs angulaires différentes de celles qui caractérisent la conformation hélicoïdale α (annexes 1 à 3). On constate que les conformations C_5 et C_{7eq} plus ou moins déformées existent effectivement dans les protéines et que la forme C_5 est relativement stable puisqu'elle conduit à la structure β antiparallèle. Il est à remarquer en outre que la disposition C_{7eq} semble plus fréquente pour les résidus glycyle que pour les résidus ramifiés latéralement.

Dans le cas des segments qui portent un substituant contenant un site actif, nous avons extrait dans les annexes 4 à 10 les valeurs que l'on peut associer aux conformations C_5 et C_{7eq} que nous avons expérimentalement reconnues. On constate qu'à l'exception des résidus séryle et thréonyle, ces dispositions n'apparaissent pas dans les protéines. En ce qui concerne les résidus phénylalanyle et tyrosyle, seul le résidu n° 248 (Tyr) de la carboxypeptidase A (annexe 5) adopte une conformation voisine de celle qui est décrite dans la partie 3.1. et suggère donc l'intervention d'une interaction s'exerçant entre le noyau aromatique et la fonction amide indexée 2.

Dans l'ensemble des résidus méthionyle qui sont décrits sur l'annexe 6, l'angle χ_2 adopte une valeur voisine de 180° , laquelle rend impossible toute interaction entre l'atome de soufre de la chaîne latérale et le squelette peptidique.

On reconnaît parmi les listes de valeurs qui concernent les résidus asparaginyle et glutaminyle (annexes 9 et 10) des données qui correspondent à la conformation C_7 équatoriale, mais les interactions $(H^1 \dots O^\gamma)$ et $(H^1 \dots O^\delta)$ identifiées dans le cas des dipeptides (partie 3.4.) ne se manifestent pas.

Il apparaît cependant que la conformation A que nous avons décrite dans la partie 3.3.1. pour le dipeptide de la sérine (Fig. 35a) se rencontre dans quelques cas tandis que la structure B représentée sur la figure 35b ne peut être rapprochée que de la disposition qui est adoptée par le résidu n° 164 (Thr) de la carboxypeptidase-A (annexe 8).

.../...

Il résulte de cette confrontation que les interactions qui s'exercent entre substituant latéral et fonctions amide et qui sont déterminantes dans le cas des modèles dipeptidiques, ne jouent vraisemblablement qu'un rôle secondaire dans la stabilisation de la structure des protéines. Un phénomène probablement plus important est le regroupement préalable des segments qui portent respectivement des substituants hydrophyles et hydrophobes. Il devient alors possible qu'un résidu déterminé se trouve dans un environnement relativement inerte et que, pour diverses raisons, il ne soit pas inclus dans un tronçon α -hélicoïdal. Les conditions sont alors remplies pour que se manifestent les interactions à courte distance que nous avons reconnues dans le cas des molécules modèles dipeptidiques. Il apparaît alors des conformations C_5 et C_7 et l'on peut seulement remarquer que parmi ces dernières on n'observe expérimentalement aucune disposition C_7 axiale.

Le regroupement relatif des points figuratifs des conformations adoptées par les résidus dans les protéines (voir par exemple la référence (⁸⁷)) met en évidence le rôle important joué par les effets à courte distance, et notamment par les empêchements stériques. Toutefois, les contraintes qui s'exercent à grande distance semblent également capables de déterminer des conformations qui, tout en demeurant hors du domaine stériquement interdit, paraissent cependant assez spécifiques des résidus peptidiques mis en cause. Il va de soi que l'étude détaillée de ces phénomènes exigerait de recourir à des modèles plus élaborés que ceux auxquels nous nous sommes limité jusqu'à cette date. Il faudrait également utiliser les méthodes physicochimiques d'analyse des structures moléculaires, en se plaçant au maximum de leur sensibilité et de leur précision.

CONCLUSIONS -

En utilisant la spectroscopie infrarouge, nous avons montré que les dipeptides dissous dans un solvant inerte adoptent des conformations favorisées cycliques qui sont principalement déterminées par l'établissement de liaisons hydrogène intramoléculaires. Nous avons de plus précisé comment la présence d'un substituant latéral peut déformer ou stabiliser ces structures en exerçant selon sa nature, soit un simple effet de répulsion stérique, soit une contrainte par liaison hydrogène.

Au cours de cette recherche, nous avons rassemblé et comparé les spectres d'absorption infrarouge d'un grand nombre de dipeptides à chaîne latérale aliphatique. Sur ces tracés, nous avons pu reconnaître cinq maximums caractéristiques différents et nous en avons proposé une interprétation.

La bande indexée C_7 est due au mouvement de vibration de valence de l'oscillateur N^2-H^2 engagé dans une liaison hydrogène avec le site O^1 laquelle ferme un cycle à 7 atomes. Dans le cas d'un dipeptide ramifié ($R \neq H$), il existe deux conformations C_7 différentes qui se distinguent par l'orientation axiale ou équatoriale du substituant R par rapport au cycle de chélation; elles sont respectivement définies par les couples d'angles azimutaux $\varphi \neq 105^\circ, \psi \neq 230^\circ$ et $\varphi \neq 255^\circ, \psi \neq 130^\circ$. Contrairement à une opinion antérieurement exprimée par un groupe de chercheurs soviétiques, l'analyse de nos résultats expérimentaux nous a conduit à conclure que la forme C_7 qui est adoptée par les molécules dipeptidiques dans les conditions de nos expériences est la conformation C_7 équatoriale. Le principal argument sur lequel nous fondons cette affirmation se trouve dans l'interprétation des fréquences de l'oscillateur N^1-H^1 qui est libre dans cette conformation; nous avons montré en effet qu'il existait une relation entre la fréquence $\nu_{N^1-H^1}$ et la valeur de l'angle azimutal φ qui décrit la rotation autour de la liaison simple N^1-C^α . Une preuve supplémentaire est apportée par les résultats fournis par la spectrométrie de résonance magnétique nucléaire qui peuvent être interprétés en utilisant la

fonction de KARPLUS dont nous avons nous-même déterminé les coefficients grâce à un étalonnage effectué avec des molécules modèles cycliques rigides.

Le maximum d'absorption C_5 caractérise l'oscillateur N^1-H^1 inclus dans une liaison hydrogène qui ferme un cycle à 5 atomes en rapprochant l'hydrogène H^1 et l'oxygène O^2 . La molécule adopte alors une conformation voisine de la complète extension. Toutefois, sous l'influence du substituant latéral R porté par l'atome de carbone C^α , cette disposition subit un gauchissement d'autant plus important que le radical R est plus volumineux. Cette conformation n'a pas été reconnue par les auteurs qui ont examiné des espèces analogues, mais nous pensons que l'étude des composés VI apporte la preuve de son existence. Par comparaison avec les dipeptides du type I, les intensités relatives des maximums C_5 et C_7 montrent que ces deux bandes d'absorption ne proviennent pas de la même conformation C_7 .

Les bandes L, L' et L" sont associées à des oscillateurs N-H libres, mais placés dans des environnements différents. Il apparaît en effet que la fréquence de valence ν_{N-H} des fonctions amide secondaire dépend de la situation relative de la liaison $NH-\overset{\overset{|}{\text{C}}}{\underset{\underset{|}{\text{C}}}{-}}$ adjacente. Les maximums L, L' et L" proviennent donc non seulement des groupes N-H qui demeurent libres dans les conformations cyclisées C_5 et C_7 , mais aussi des éventuelles formes ouvertes qui apparaissent lorsque l'on élève la température et dont les sites ne participent à aucune liaison hydrogène. A 25°C, la proportion de ces structures ouvertes est pratiquement négligeable.

Avec le solvant utilisé (CCl_4) et à la température où les expériences sont effectuées (25°C), les fréquences ν_{N-H} associées aux oscillateurs N-H placés dans les états précédemment décrits sont respectivement égales à:

$$\begin{aligned} C_7 &= 3340 \pm 20 \text{ cm}^{-1} \\ C_5 &= 3420 \pm 10 \text{ cm}^{-1} \\ L'' &= 3435 \pm 3 \text{ cm}^{-1} \\ L' &= 3443 \pm 3 \text{ cm}^{-1} \\ L &= 3460 \pm 3 \text{ cm}^{-1} \end{aligned}$$

.../...

Dans la série des dipeptides qui portent un groupe latéral actif, nous avons montré que la fonction contenue dans le substituant en question peut interagir fortement avec l'enchaînement peptidique. La disposition favorisée par cette contrainte dépend de la situation du groupe actif. Néanmoins, à l'exception du dérivé de l'homosérine, les conformations C_5 ou C_7 sont conservées.

On observe avec les dipeptides obtenus à partir de la méthionine et de la phénylalanine un accroissement de stabilité de la conformation C_5 . Cette constatation s'explique si l'on envisage l'existence d'une attraction supplémentaire entre le site N^2-H^2 et la fonction thioéther ou le noyau aromatique. Cette interaction complémentaire est toutefois relativement faible et les deux conformations C_5 et C_7 équatoriale coexistent toujours en solution dans les conditions de l'expérience.

Dans certains cas, l'interaction qui met en cause le substituant latéral est suffisamment intense pour que l'une des deux conformations disparaisse. Il en est ainsi pour les dipeptides de la S-éthylcystéine et de l'asparagine où la formation des liaisons hydrogène ($H^1 \dots S^\gamma$) et ($H^1 \dots O^\gamma$) déplace complètement l'équilibre conformationnel au profit de la structure C_7 équatoriale. On observe même avec le dipeptide de la glutamine une inversion des rôles directeurs des liaisons hydrogène ($H^2 \dots O^1$) et ($H^1 \dots O^\delta$); cette dernière, qui s'établit entre la première fonction amide et la chaîne latérale, impose à la molécule une conformation légèrement différente de la conformation C_7 équatoriale, de telle sorte qu'il apparaît une certaine proportion d'oscillateurs N^2-H^2 libres.

Dans le cas des dipeptides de la sérine et de l'homosérine, il apparaît que la position de la fonction hydroxyle par rapport au point de branchement de la chaîne latérale exerce une influence déterminante sur les conformations adoptées. Le premier existe sous l'une ou l'autre des formes C_5 et C_{7eq} , lesquelles sont en équilibre, respectivement stabilisées par les liaisons hydrogène complémentaires ($H^\gamma \dots O^2$) et ($H^\gamma \dots O^2$). On remarque que la

fonction hydroxyle joue alors le rôle du donneur de proton. Dans le cas du dipeptide de l'homosérine au contraire, les deux conformations C_5 et C_7 disparaissent au profit d'une structure particulière stabilisée par les interactions $(H^1...O^{\delta})$ et $(H^{\delta}...O^2)$ et qui correspond aux angles azimutaux $\varphi \neq 60^\circ, \psi \neq 300^\circ$. La fonction hydroxyle y joue simultanément le rôle de site accepteur et de site donneur de proton.

Ces quelques exemples montrent que la nature du substituant latéral R exerce une influence non négligeable sur les conformations qui sont adoptées par les dipeptides.

Nous avons confronté nos résultats expérimentaux aux diagrammes théoriques obtenus des auteurs qui ont eu recours à divers types de calculs conformationnels. D'une façon générale, les conclusions auxquelles on parvient en appliquant la méthode des sphères dures sont fréquemment opposées à nos propres observations spectroscopiques. Il en est de même de celles qui résultent de l'emploi de fonctions potentiel d'interaction lorsqu'il n'est tenu compte ni des effets dipolaires ni de l'existence possible de liaisons hydrogène. L'analyse quantique globale est en principe un moyen d'investigation plus rigoureux. Néanmoins, les conclusions auxquelles aboutit la méthode de HUCKEL généralisée (E.H.T.) sont souvent en désaccord avec les faits expérimentaux; en particulier, cette analyse théorique ne rend pas compte de l'interaction $(H^2...O^1)$ qui stabilise la conformation C_7 . Au contraire, le procédé de calcul P.C.I.L.O. permet généralement de déterminer avec une exactitude satisfaisante les structures favorisées et l'écart avec l'expérience est souvent limité à l'appréciation de la stabilité relative de ces conformations privilégiées.

Nous avons ensuite comparé nos conclusions relatives aux dipeptides avec ce que l'on connaît des conformations adoptées par les homopolypeptides correspondants. Il ne nous a pas été possible de trouver une corrélation entre les structures de

.../...

ces deux types de composés, et en particulier, d'établir sur de telles bases les conditions qui doivent être remplies pour qu'un homopolypeptide existe préférentiellement sous une forme α -hélicoïdale.

Enfin, nous avons bénéficié des données très récentes sur les conformations prises par les mêmes résidus amino-acides lorsqu'ils sont inclus dans les quelques protéines dont la structure a déjà été établie par radiocristallographie. Dans la plupart des cas, les conformations que l'on reconnaît dans le cristal de protéine hydratée diffèrent assez sensiblement de celles qui se trouvent favorisées lorsque la molécule dipeptidique est dissoute à l'état très dilué dans un solvant inerte. Toutefois, nous avons relevé quelques cas dont les dispositions rappellent les conformations C_5 et C_7 .

Il résulte de ces constatations que les interactions qui s'exercent à l'intérieur d'une molécule de protéine intéressent des sites qui sont probablement plus éloignés que ceux que l'on peut trouver dans les modèles dipeptidiques et qu'un progrès pourrait éventuellement être apporté par une nouvelle étude consacrée à des composés modèles dont la molécule contiendrait véritablement deux résidus peptidiques; peut-être serait-il possible d'étudier ainsi les interactions qui s'exercent entre les chaînes latérales de résidus contigus.

B I B L I O G R A P H I E

- (¹) C.N.R.RAO- dans "Chemical Applications of Infrared Spectroscopy"(1963).Chap.VIII.
Academic Press.New-York et Londres.
- (²) a)L.P.KUHN-J.Amer.Chem.Soc.74,2492,(1952)
b)L.P.KUHN- " " 76,4323,(1954)
c)A.ALLERHAND et P.von R.SCHLEYER-
J.Amer.Chem.Soc.85,371,(1963).
d)L.J.BELLAMY et R.J.PACE-
Spectrochim.Acta,A25,319,(1969).
- (³) C.QUIVORON et J.NEEL-
J.Chim.Phys,63,1199 (1966).
J.LASCOMBE et M.L.JOSIEN-
J.Chim.Phys,65,152 (1968).
- (⁴) E.L.ELIEL,N.L.ALLINGER,S.J.ANGYAL et G.A.MORRISON-
dans"Conformational Analysis"(1967)
Chap.III.Interscience Publishers.
- (^{5a}) M.OKI et H.IWAMURA-Bull.Chem.Soc.Japan,32,950 (1959)
- (^{5b}) F.DALTON,G.D.MEAKINS,J.H.ROBINSON et W.ZAHARIA-
J.Chem.Soc.1566 (1961)
- (^{5c}) P.J.KRUEGER,J.JAN et H.WIESER-J.Mol.Struct.5,375 (1970)
- (⁶) M.OKI,I.OKA et K.SAKAGUCHI-Bull.Chem.Soc.Japan,42,2944(1969).
- (⁷) L.J.BELLAMY- dans "Advances in Infrared Group Frequencies"
(1968)p.142-Methuen and Co-Ltd.
- (⁸) J.K.WILMSHURST- J.Mol.Spectrosc.1,201 (1957).
- (⁹) T.MIYAZAWA,T.SHIMANOUCI et S.I.MIZUSHIMA-
J.Chem.Phys.29,611(1958)
- (¹⁰) T.MIYAZAWA et E.R.BLOUT-J.Amer.Chem.Soc.83,712 (1961).
- (¹¹) S.I.MIZUSHIMA,T.SHIMANOUCI,M.TSUBOI,T.SUGITA,E.KATO
et E.KONDO-
J.Amer.Chem.Soc.73,1330 (1951)
- (¹²) S.I.MIZUSHIMA,T.SHIMANOUCI,M.TSUBOI et R.SODA-
J.Amer.Chem.Soc.74,270 (1952)

.../...

- (13) S.I.MIZUSHIMA, T.SHIMANOUCI, M.TSUBOI, T.SUGITA, K.KUROSAKI,
N.MATAGA et R.SODA-
J.Amer.Chem.Soc.74,4639 (1952)
- (14) S.I.MIZUSHIMA, T.SHIMANOUCI, M.TSUBOI, K.KURATANI, T.SUGITA,
N.MATAGA et R.SODA-
J.Amer.Chem.Soc.75,1863 (1953)
- (15) S.I.MIZUSHIMA, M.TSUBOI, T.SHIMANOUCI, T.SUGITA et T.YASHIMOTO-
J.Amer.Chem.Soc.76,2479 (1954)
- (16) S.I.MIZUSHIMA, M.TSUBOI, T.SHIMANOUCI et M.ASAI-
J.Amer.Chem.Soc.76,6003 (1954)
- (17) S.I.MIZUSHIMA, T.SHIMANOUCI, M.TSUBOI et T.ARAKAWA-
J.Amer.Chem.Soc.79,5357 (1957)
- (18) M.TSUBOI, T.SHIMANOUCI et S.I.MIZUSHIMA-
J.Amer.Chem.Soc.81,1406 (1959)
- (19) S.L.PORTNOVA, V.F.BYSTROV, V.I.TSETLIN, V.T.IVANOV et
Y.A.OVCHINNIKOV-
Zh.Obshch.Khim.38,428 (1968)
- (20) V.F.BYSTROV, S.L.PORTNOVA, V.I.TSETLIN, V.T.IVANOV, et
Y.A.OVCHINNIKOV-
Tetrahedron 25,493 (1969)
- (21) E.M.POPOV - Communication personnelle.
- (22) Y.KOYAMA et T.SHIMANOUCI-Biopolymers 6,1037 (1968)
- (23) M.AVIGNON, P.V.HUONG, J.LASCOMBE, M.MARRAUD et J.NEEL-
Biopolymers 8,69 (1969)
- (24) M.MARRAUD, J.NEEL, M.AVIGNON et P.V.HUONG-
J.Chim.Phys.67,959 (1970).
- (25) J.T.EDSALL, P.J.FLORY, J.C.KENDREW, A.M.LIQUORI, G.NEMETHY,
G.N.RAMACHANDRAN et H.A.SCHERAGA.
Biopolymers,4,121,1149 (1966)
J.Biol.Chem.241,1004 (1966)
J.Mol.Biol.,15,399 (1966)
- (26) L.PAULING -dans "The Nature of the Chemical Bond", (3ème édition)
(1960).Cornell University Press.Ithaca.
- (27) L.A.LAPLANCHE et M.T.ROGERS-
J.Amer.Chem.Soc.86,337 (1964)
- (28) L.J.BELLAMY- dans "Advances in Infrared Group Frequencies"
(1968)p.284-Methuen and Co.
- (29) P.J.KRUEGER et H.D.METTEE-J.Mol.Spectrosc.18,131 (1965)
- (30) L.J.BELLAMY-dans "Advances in Infrared Group Frequencies"
(1968)p.248-Methuen and Co.
.../...

- (³¹) L.P.KUHN et R.A.WIRES-J.Amer.Chem.Soc.86,2161 (1964)
- (³²) C.QUIVORON et J.NEEL- J.Chim.Phys.63,1210 (1966)
- (³³) R.E.MARSH et J.DONOHUE-Adv.Protein Chem.22,235 (1967)
- (³⁴) R.B.COREY et L.PAULING-Proc.Roy.Soc.(London)B 141,10 (1953)
- (³⁵) T.ICHIKAWA et Y.IITAKA-Acta Crystallogr.B25,1824 (1969)
- (³⁶) D.A.BRANT - Macromolecules 1,291 (1968)
- (³⁷) A.BONDY-J.Phys.Chem.68,441 (1964)
- (³⁸) S.I.MIZUSHIMA et T.SHIMANOUCI-Adv.Enzymol.23,1 (1961)
- (³⁹) R.S.KURLAND et E.B.WILSON-J.Chem.Phys.27,585 (1957)
- (^{40a}) R.A.NYQUIST-Spectrochim.Acta 19,509 (1963)
- (^{40b}) R.L.JONES - Spectrochim.Acta 22,1555(1966)
- (⁴¹) P.M.COWAN et S.Mac GAVIN- Nature,176,501 (1955)
W.TRAUB et U.SHMUELI - Nature,198,1165 (1963)
R.SAKAI,H.OKABAYASHI et T.ISEMURA-Bull.Soc.Chim.Japan
42,3028 (1969)
C.M.DEBER,F.A.BOVEY,J.P.CARVER et E.R.BLOUT-
J.Amer.Chem.Soc.92,6191 (1970)
- (⁴²) M.T.CUNG,D.CANET,P.GRANGER,M.MARRAUD et J.NEEL-
C.R.Acad.Sci.,C269, 580 (1969)
- (⁴³) V.F.BYSTROV,S.L.PORTNOVA,T.A.BALASHOVA,V.I.TSETLIN,
V.T.IVANOV,P.V.KOSTETZKY et Y.A.OVCHINNIKOV-
Tetrahedron Letters 60,5283 (1969)
- (⁴⁴) C.N.BANWELL et N.SHEPPARD-
Discuss.Faraday Soc.34,115 (1962)
- (⁴⁵) M.T.CUNG,M.MARRAUD et J.NEEL- (à paraître)
- (⁴⁶) M.KARPLUS - J.Chem.Phys.30,11 (1959)
J.Amer.Chem.Soc.85,2870 (1963)
- (⁴⁷) M.AVIGNON et P.V.HUONG- Biopolymers,9,427 (1970)
M.AVIGNON - Thèse de Docteur-Ingénieur (1969)
Faculté des Sciences de l'Université de BORDEAUX.
- (^{48a}) M.OKI et H.IWAMURA-Bull.Soc.Chim.32,955 (1959)
- (^{48b}) H.IWAMURA- Tetrahedron Letters 26,2227 (1970)
- (⁴⁹) J.W.EMSLEY,J.FEENEY,et L.H.SUTCLIFFE-
dans "High Resolution Nuclear Magnetic Resonance
Spectroscopy" 2ème édition (1967) vol.1, p.166
Pergamon Press.

.../...

- (⁵⁰) J.DONOHUE - J.Mol.Biol.45,231 (1969).
- (⁵¹) N.MORI,Y.TAKAHASHI et Y.TSUZUKI-
Bull.Soc.Chim.Japan 40,2720 (1967).
- (⁵²) Z.BOHAK et E.KATCHALSKI-Biochemistry 2,228 (1963)
- (⁵³) G.D.FASMAN- dans "Poly- α -Amino-Acids",chap.11,p.554 (1967)
Marcel Dekker Inc.New-York.
- (⁵⁴) R.CHANDRASEKARAN et G.N.RAMACHANDRAN-
Int.J.Protein Research II,223 (1970)
- (⁵⁵) A.ELLIOTT,R.D.B.FRASER et T.P.Mac RAE-
J.Mol.Biol.11,821 (1965)
- (⁵⁶) E.M.BRADBURY,A.R.DOWNIE,A.ELLIOTT et W.HANBY-
Proc.Roy.Soc.(London),A 259,110 (1960)
- (⁵⁷) G.N.RAMACHANDRAN,C.RAMAKRISHNAN et V.SASISEKHARAN-
J.Mol.Biol.7,95 (1963)
- (⁵⁸) C.RAMAKRISHNAN-Proc.Indian Acad.Sci.A 59,327 (1964)
- (⁵⁹) G.N.RAMACHANDRAN,C.RAMAKRISHNAN et C.VENKATACHALAM-
Biopolymers 3,591 (1965)
- (⁶⁰) C.RAMAKRISHNAN et G.N.RAMACHANDRAN- Biophys.J.,5,911(1965)
- (⁶¹) G.N.RAMACHANDRAN,C.VENKATACHALAM et S.KRIMM-
Biophys.J.6,849 (1966)
- (⁶²) S.J.LEACH,G.NEMETHY et H.A.SCHERAGA-
Biopolymers,4,369 (1966)
- (⁶³) P.DE SANTIS,E.GIGLIO,A.M.LIQUORI et A.RIPAMONTI-
Nature 206,456 (1965)
- (⁶⁴) R.A.SCOTT et H.A.SCHERAGA-
J.Chem.Phys.45,2091 (1966)
- (⁶⁵) K.D.GIBSON et H.A.SCHERAGA-Biopolymers 4,709 (1966)
- (⁶⁶) T.OOI,R.A.SCOTT,G.VANDERKOOI et H.A.SCHERAGA-
J.Chem.Phys.46,4410 (1967)
- (⁶⁷) J.F.YAN,G.VANDERKOOI et H.A.SCHERAGA-
J.Chem.Phys.49,2713 (1968)
- (⁶⁸) G.M.CRIPPEN et H.A.SCHERAGA-
Proc.Natl.Acad.Sci.64,42 (1969)
- (⁶⁹) D.A.BRANT et P.J.FLORY-
J.Amer.Chem.Soc.87,2791 (1965)

.../...

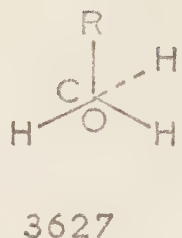
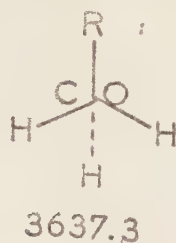
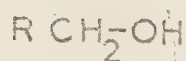
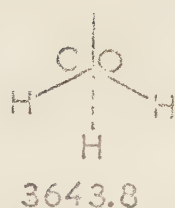
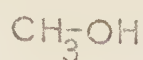
- (70) P.R.SCHIMMEL et P.J.FLORY-Proc.Natl.Acad.Sci.58,52 (1967)
- (71) D.A.BRANT,W.G.MILLER et P.J.FLORY-J.Mol.Biol.23,47 (1967)
- (72) P.R.SCHIMMEL et P.J.FLORY-J.Mol.Biol.34,105 (1968)
- (73) E.M.POPOV,V.G.DASHEVSKII,G.M.LIPKIND et S.F.ARKHIOVA-
Mol.Biol.2,612 (1968)
- (74) E.M.POPOV,G.M.LIPKIND,S.F.ARKHIOVA et V.G.DASHEVSKII-
Mol.Biol.2,622 (1968)
- (75) G.M.LIPKIND,S.F.ARKHIOVA et E.M.POPOV-
Zh.Strukt.Khim.11, 121 (1970).
- (76) G.M.LIPKIND,S.F.ARKHIOVA et E.M.POPOV-
Izv.Akad.Nauk.SSSR.Ser.Khim.315 (1970)
- (77) V.MADISON et J.SCHELLMAN-Biopolymers 9,511 (1970)
- (78) H.A.SCHERAGA- Adv.Phys.Org.Chem.6,103 (1968)
- (79) R.HOFFMAN et A.IMAMURA -Biopolymers 7,207 (1969)
- (80) J.F.YAN,F.A.NOMANY,R.HOFFMAN et H.A.SCHERAGA-
J.Phys.Chem.74,420 (1970)
- (81) B.MAIGRET,B.PULLMAN et M.DREYFUS-
J.Theoret.Biol.26,321 (1970)
- (82) B.MAIGRET,B.PULLMAN et D.PERAHIA-Biopolymers (sous presse)
- (83) B.PULLMAN,B.MAIGRET et D.PERAHIA-
Theoret.Chim.Acta,18,44 (1970)
C.R.Acad.Sci.Ser.D,270,1396 (1970)
- (84) B.MAIGRET,D.PERAHIA et B.PULLMAN-
J.Theor.Biol.(sous presse)
- (85) B.MAIGRET,D.PERAHIA et B.PULLMAN- Biopolymers (sous presse)
- (86) D.PERAHIA,B.MAIGRET et B.PULLMAN-
Theoret.Chim.Acta,19,121 (1970)
- (87) B.MAIGRET,B.PULLMAN et D.PERAHIA-
J.Theoret.Biol.(sous presse)
- (88) B.MAIGRET,D.PERAHIA et B.PULLMAN- (à paraître)
- (89) R.HOFFMANN- J.Chem.Phys.39,1397 (1963)
J.Chem.Phys.40,2474,2480,2745 (1964)
- (90) S.DINER,J.P.MALRIEU,F.JORDAN et M.GILBERT-
Theoret.Chim.Acta 13,1 (1969)
J.P.MALRIEU,P.CLAVERIE et S.DINER-
Theoret.Chim.Acta,13,18 (1969)

.../...

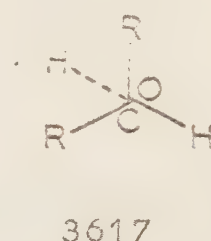
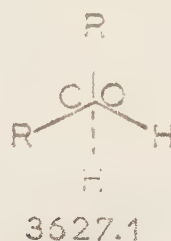
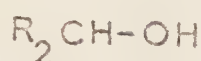
- (⁹⁰ (suite)
(⁹⁰) S.DINER, J.P.MALRIEU, F.JORDAN et M.GILBERT-
Theoret.Chim.Acta 15,100 (1969)
- (⁹¹) G.GOVIL -J.Chem.Soc.A,2464 (1970)
- (⁹²) R.BALASUBRAMANIAN, A.V.LAKSHMINARAYANAN, M.V.SABESAN,
G.TEGUNI, K.VENKATESAN et G.N.RAMACHANDRAN- (sous presse)
- (⁹³) B.MAIGRET, B.PULLMAN et J.CAILLET-
Biochem.Biophys.Res.Comm.40,808 (1970)
- (⁹⁴) C.H.BAMFORD, L.BROWN, A.ELLIOTT, W.E.HANBY et I.E.TROTTER-
Nature 171,1149 (1953)
- (⁹⁵) F.H.C.CRICK et A.RICH- Nature 176,780 (1955)
- (⁹⁶) L.BROWN et I.E.TROTTER-Trans.Faraday Soc.52,537 (1956)
- (⁹⁷) A.ELLIOTT et B.R.MALCOLM-Proc.Roy.Soc.(London)A 249,30(1959)
- (⁹⁸) E.R.BLOUT, C.DE LOZE, S.M.BLOOM et G.D.FASMAN-
J.Amer.Chem.Soc.82,3787 (1960)
G.D.FASMAN - dans "Polyamino Acids, Polypeptides and Proteins"
(M.A.STAHMANN), 1962, p.221 -University of
Wisconsin Press, Madison, Wisconsin.
- (⁹⁹) S.M.BLOOM, G.D.FASMAN, C.DE LOZE et E.R.BLOUT-
J.Amer.Chem.Soc.84,458 (1962)
- (¹⁰⁰) W.TRAUB et U.SHMUELI -
dans "Aspects of Protein Structure"
(G.N.RAMACHANDRAN) 1963, p.81
Academic Press, New-York.
- (¹⁰¹) V.SASISEKHARAN - Acta.Crystallogr.12,897 (1959)
- (¹⁰²) E.R.BLOUT - dans "Polyamino Acids, Polypeptides and Proteins"
(M.A.STAHMANN) 1962, p.275. University of Wisconsin
Press, Madison, Wisconsin.
- (¹⁰³) F.COLONNA-CESARI, P.HORN, A.BELHAJ-SOULAMI, M.MARRAUD et
J.NÉEL- J.Chim.Phys.66,2009 (1969)
- (¹⁰⁴) G.E.PERLMANN et E.KATCHALSKI-
J.Amer.Chem.Soc.84,452 (1962)
- (¹⁰⁵) R.D.B.FRASER, B.S.HARRAP, T.P.Mac RAE, F.H.C.STEWART
et E.SUZUKI -
J.Mol.Biol.14,423 (1965)
- (¹⁰⁶) E.M.BRADBURY, L.BROWN, A.R.DOWNIE, A.ELLIOTT, R.D.B.FRASER,
et W.E.HANBY-
J.Mol.Biol.5,230 (1962)

- (¹⁰⁷) D.C.PHILLIPS- Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.57,484 (1967)
C.C.F.BLAKE,G.A.MAIR,A.C.T.NORTH,D.C.PHILLIPS et V.R.SARMA-
Proc.Roy.Soc.(London),B 167,365 (1967)
- (¹⁰⁸) H.C.WATSON-Progress in Stereochemistry,4,299 (1969)
- (¹⁰⁹) W.N.LIPSCOMB,J.A.HARTSUCK,G.N.REEKE Jr,F.A.QUIOCHO,
P.H.BETHGE,M.L.LUDWIG,T.A.STEITZ,H.MUIRHEAD et J.C.COPPOLA-
Brookhaven Symposia in Biology 21,24 (1968)
- (¹¹⁰) J.J.BIRKTOFT,B.M.MATHEWS et D.M.BLOW-
Biochem.Biophys.Res.Commun.36,131 (1969)
-

Alcools primaires



Alcools secondaires



Alcools tertiaires

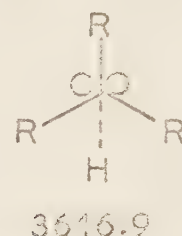


Fig.1- Relation entre la fréquence $\nu_{\text{O-H}}$ (cm^{-1}) des alcools et l'environnement du vibreur O-H(5c).

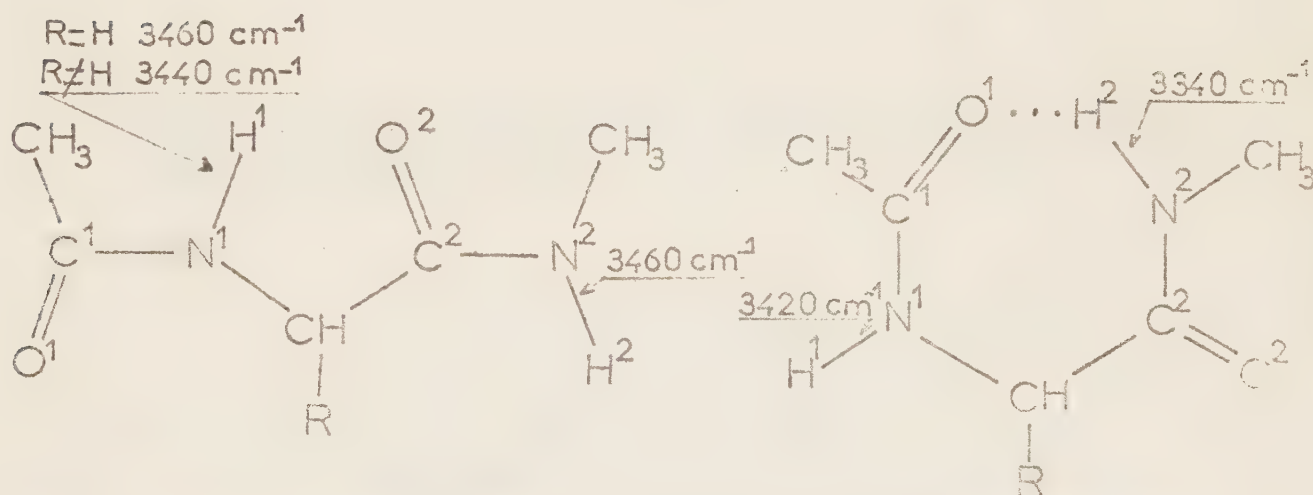


Fig.2- Attribution des bandes $\nu_{\text{N-H}}$ du spectre d'absorption infrarouge des dipeptides, d'après S.I.MIZUSHIMA et coll.(18)

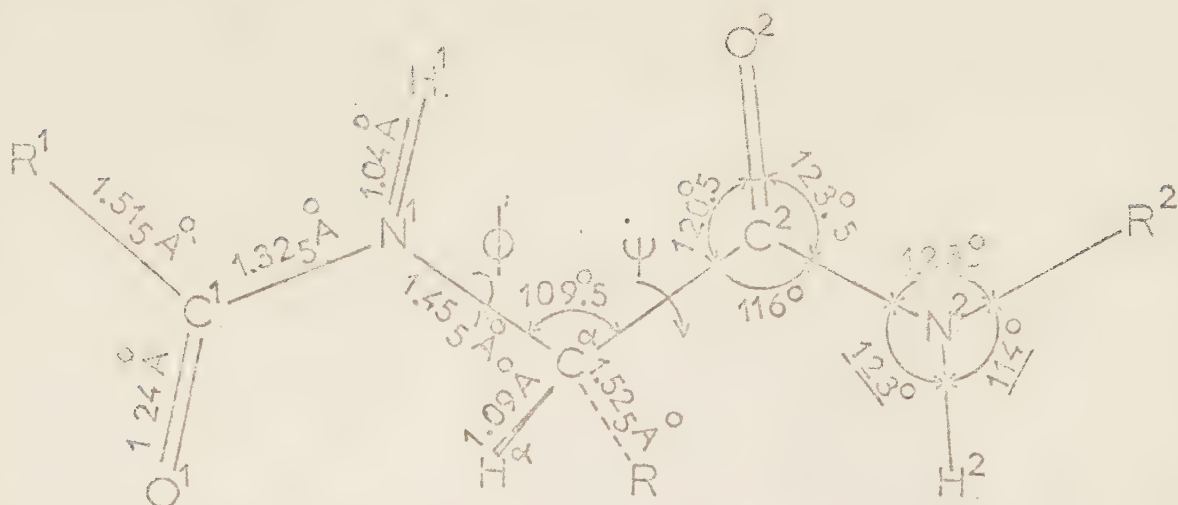


Fig. 3- Paramètres linéaires et angulaires de la liaison amide d'après R.E.MARSH et J.DONOHUE⁽³³⁾ complétés par les valeurs indiquées par R.B.COREY et L.PAULING⁽³⁴⁾, valeurs qui sont soulignées sur la figure.

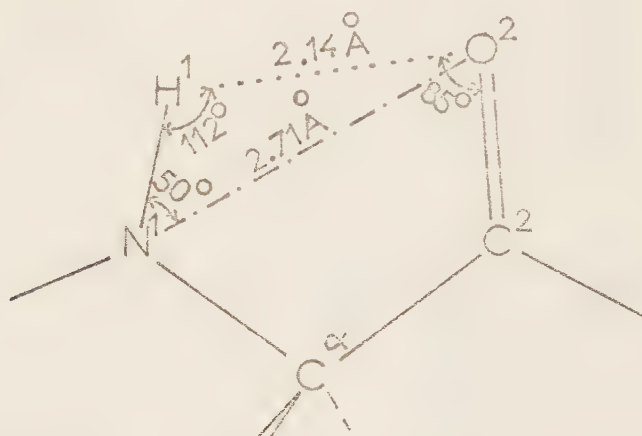


Fig.4- Caractéristiques géométriques de la liaison hydrogène intramoléculaire ($H^1 \dots O^2$) qui ferme un cycle pentagonal, dans la conformation $\phi = \psi = 0^\circ$.

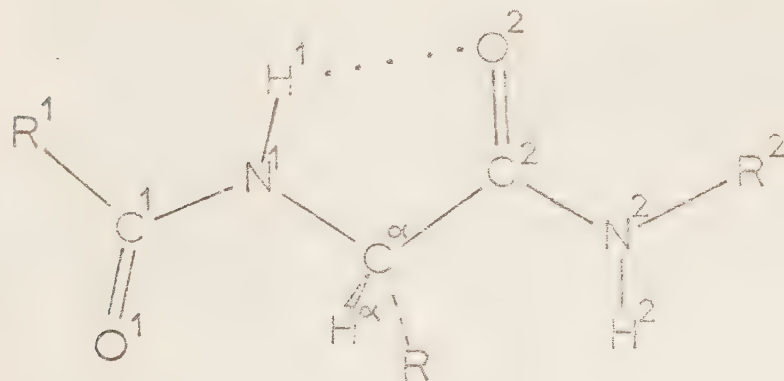


Figure 5- Conformère C_5 correspondant au couple d'angles azimutaux $\phi = 0^\circ$, $\psi = 50^\circ$ qui permet l'établissement de la liaison hydrogène ($H^1 \dots O^2$) de force maximale.

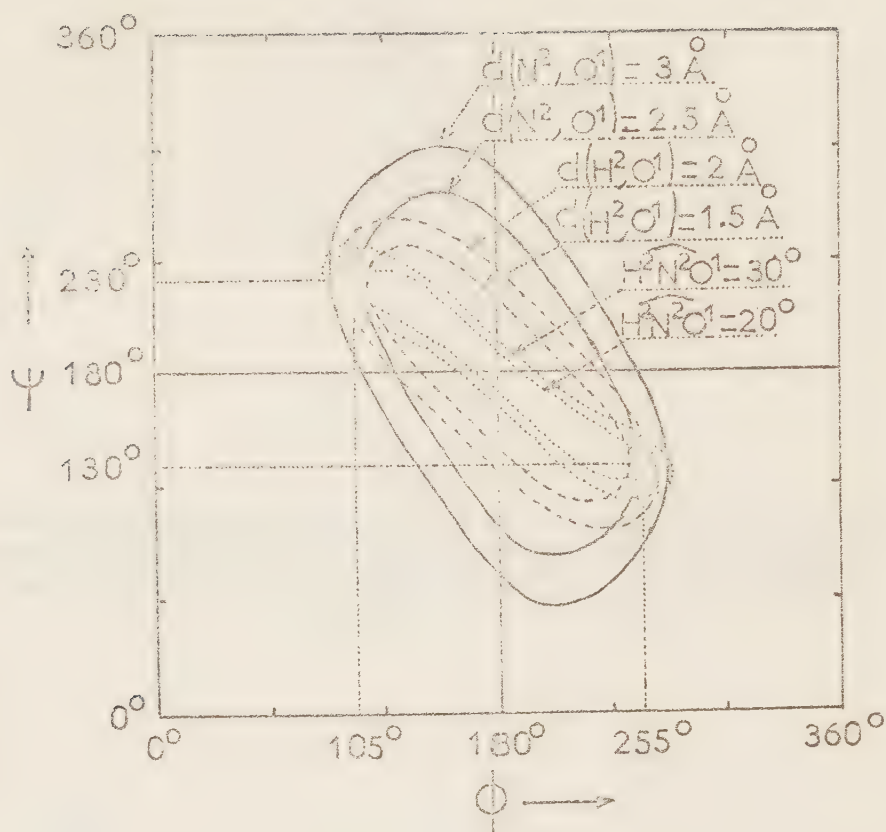


Fig.6- Localisation sur le diagramme (ϕ, ψ) des conformations cyclisées par la liaison hydrogène $(H^2 \dots O^1)$ et pour lesquelles se trouvent satisfaites les conditions:

$$1,5 \text{ \AA} < d(H^2, O^1) < 2,0 \text{ \AA}$$

$$2,5 \text{ \AA} < d(N^2, O^1) < 3,0 \text{ \AA}$$

et $\angle H^2 N^2 O^1 < 30^\circ$

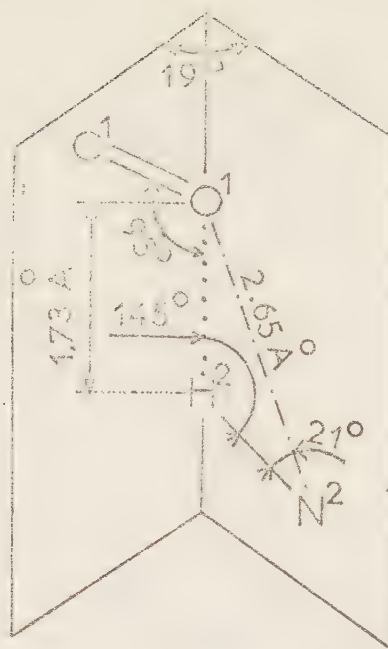


Fig.7- Caractéristiques géométriques de la liaison hydrogène intramoléculaire ($H^2 \dots O^1$) qui ferme un cycle à 7 atomes, dans le cas des valeurs angulaires $\phi = 105^\circ$, $\psi = 230^\circ$.

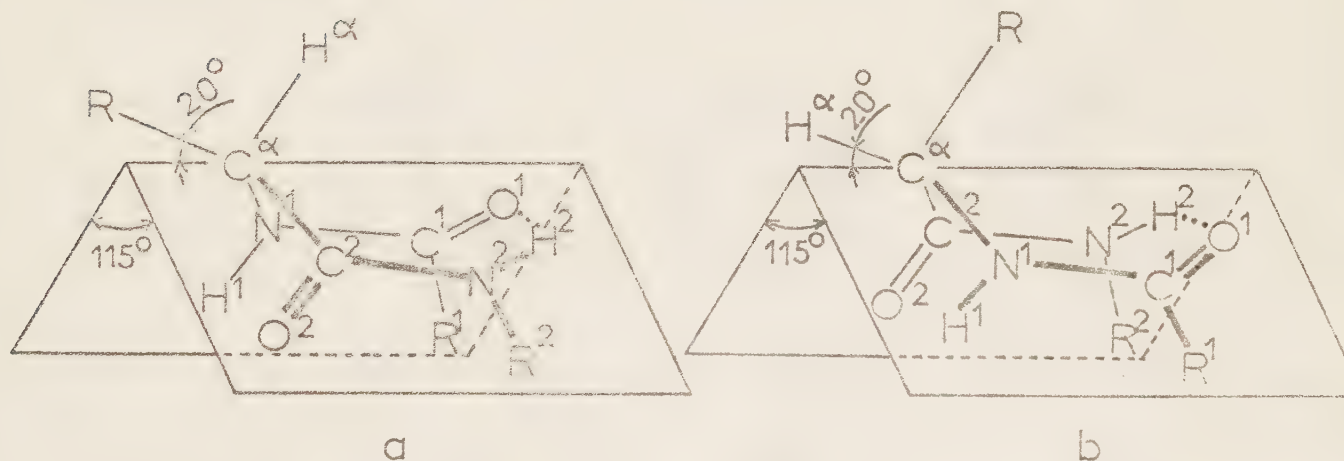
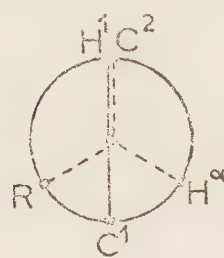
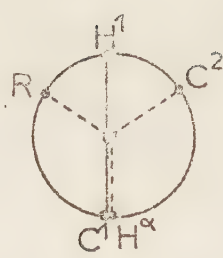


Fig.8- Conformères C_{7eq} (a) et C_{7ex} (b) correspondant respectivement aux couples d'angles azimutaux:
 (a): $\phi \neq 105^\circ$, $\psi \neq 230^\circ$ et
 (b): $\phi \neq 255^\circ$, $\psi \neq 130^\circ$ et permettant l'établissement de la liaison hydrogène ($H^2 \dots O^1$) de forme maximale.

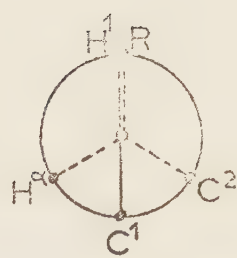
(a) Liaison N^1-C^α



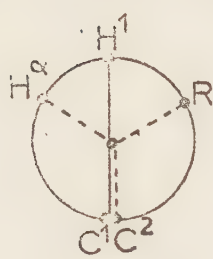
$$\phi = 0^\circ$$



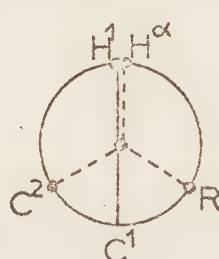
$$\phi = 60^\circ$$



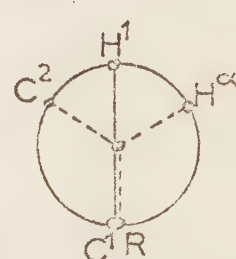
$$\phi = 120^\circ$$



$$\phi = 180^\circ$$

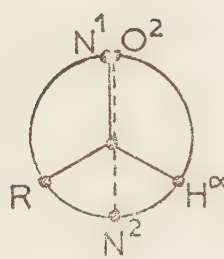


$$\phi = 240^\circ$$

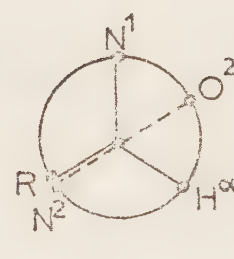


$$\phi = 300^\circ$$

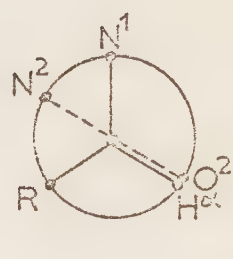
b) Liaison $C^\alpha-C^2$



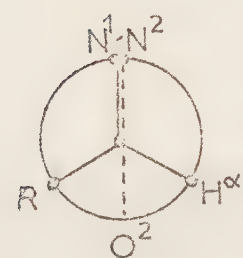
$$\psi = 0^\circ$$



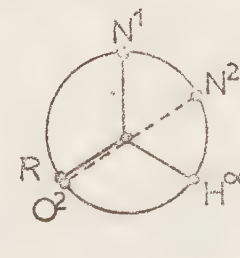
$$\psi = 60^\circ$$



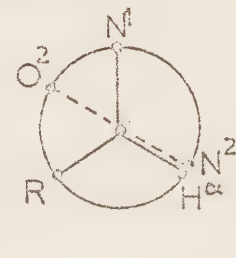
$$\psi = 120^\circ$$



$$\psi = 180^\circ$$



$$\psi = 240^\circ$$



$$\psi = 300^\circ$$

Fig. 9- Possibilités rotationnelles des liaisons N^1-C^α (a) et $C^\alpha-C^2$ (b).

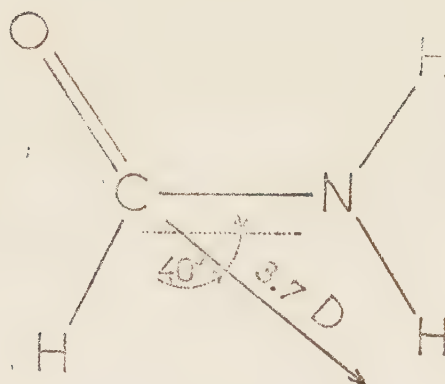


Fig.10- Intensité et direction du moment dipolaire de la fonction amide d'après R.S.KURLAND et E.B.WILSON(39).

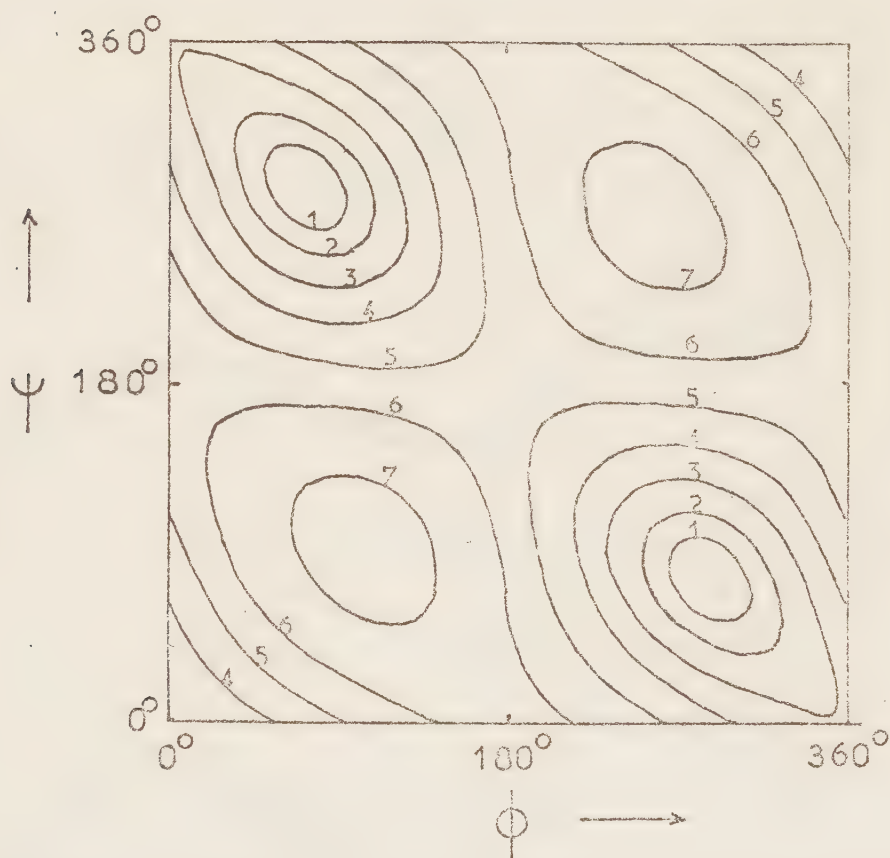


Fig.11-Moment dipolaire d'un dipeptide en fonction de sa conformation, calculé par addition vectorielle des moments dipolaires des deux fonctions amide.

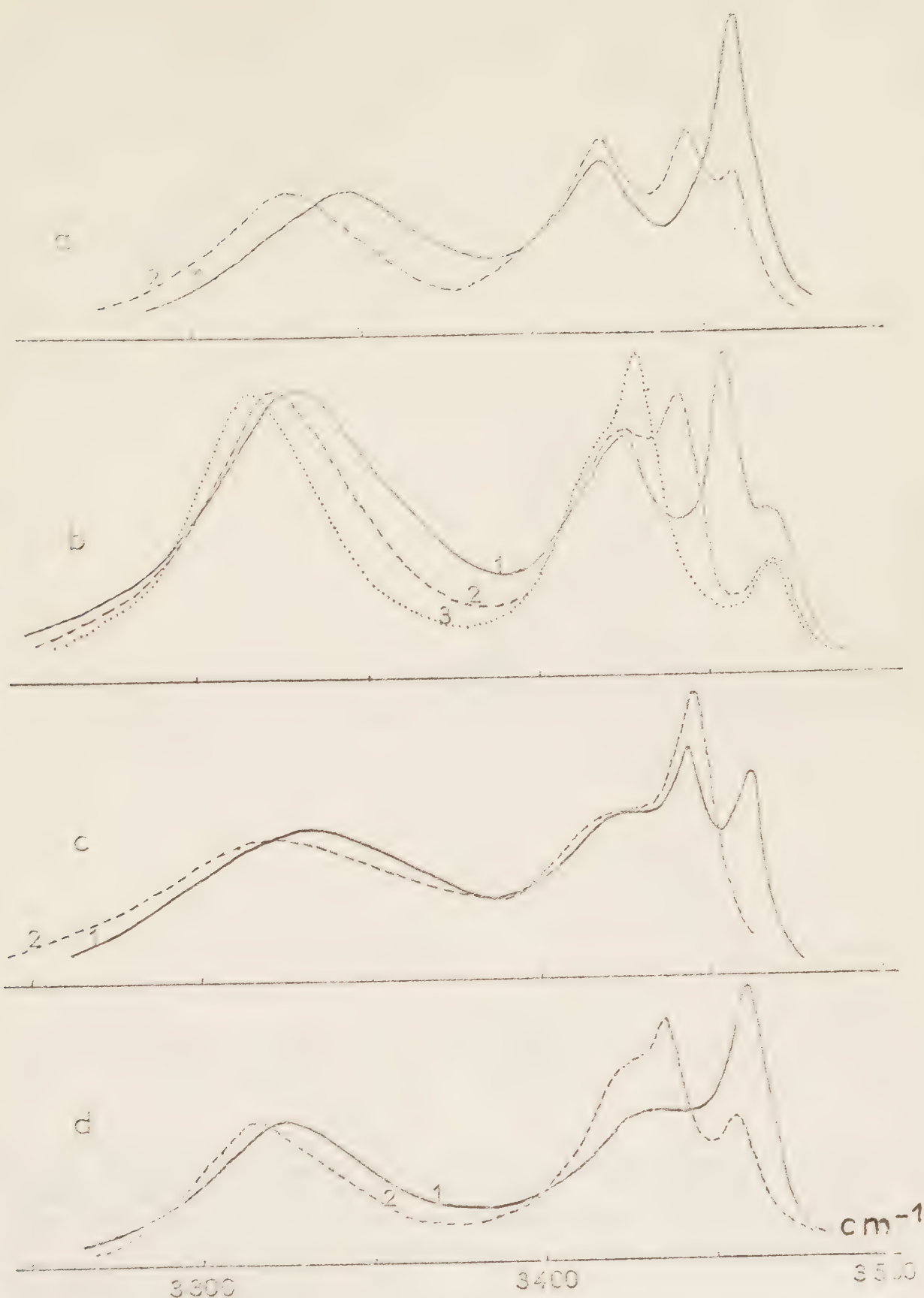


Fig.12-Spectres d'absorption infrarouge, dans le domaine de fré-
quences compris entre 3200 et 3500 cm^{-1} , de solutions diluées dans
 CCl_4 de quelques dipeptides: (a_1) I(Gly, Me, Me); (a_2) I(Gly, Me, Et)
(b_1) I(Gly, tBu, Me); (b_2) I(Glu, tBu, Et); (b_3) I(Glu, tBu, iPr); (c_1) I(Nle,
Me, Me); (c_2) I(Nle, Me, Et); (d_1) I(Nle, tBu, Me); (d_2) I(Nle, tBu, iPr).

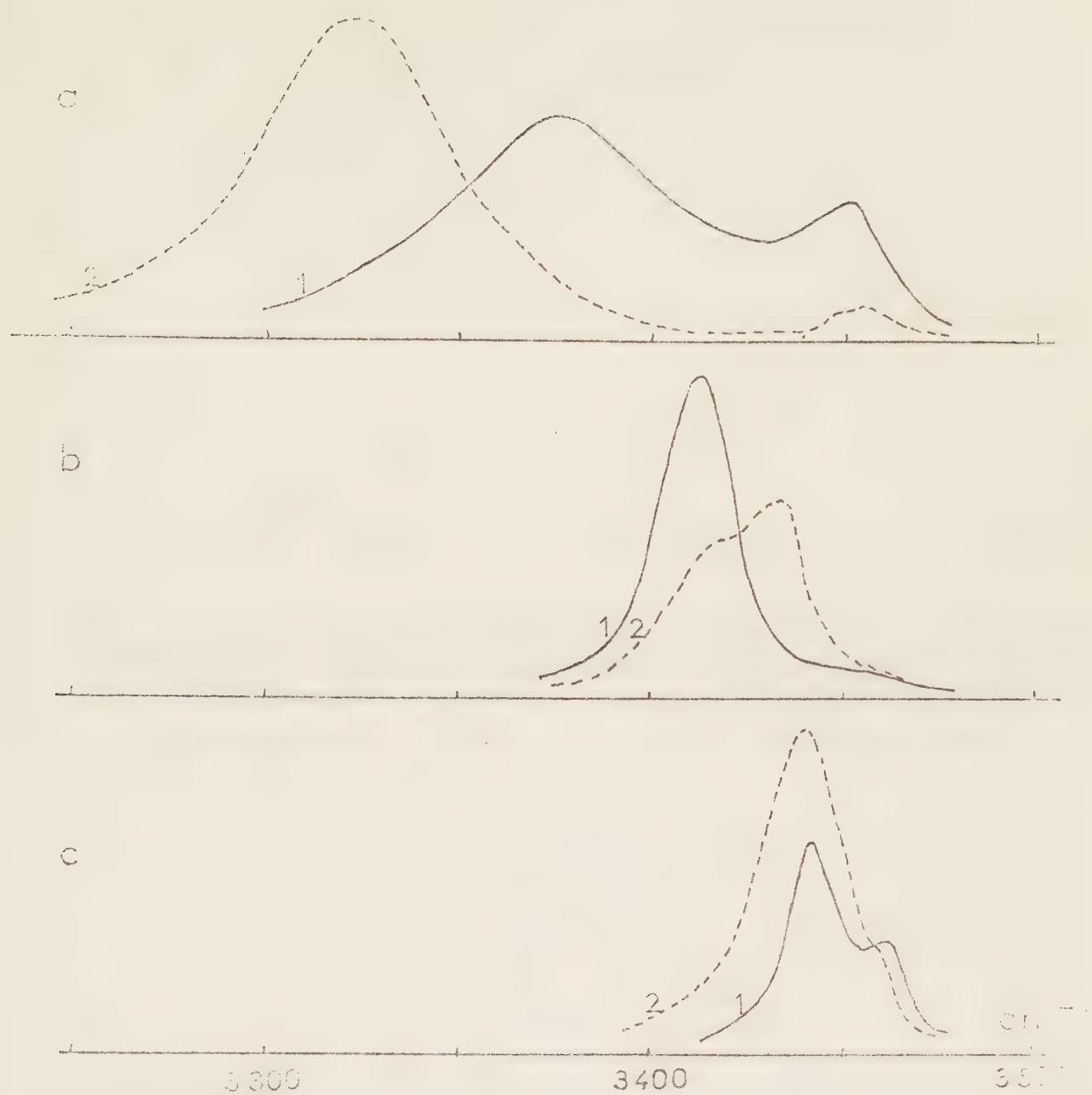


Fig.13- Spectres d'absorption infrarouge, dans le domaine de fréquences compris entre 3200 et 3500 cm^{-1} , de solutions diluées dans CCl_4 de quelques composés modèles caractéristiques:
 (a₁) II(Ala, Me, Me); (a₂) IV(Me); (b₁) III(Gly, Me); (b₂) III(Val, Me);
 (c₁) V (Gly, Me); (c₂) V(Ala, Me).

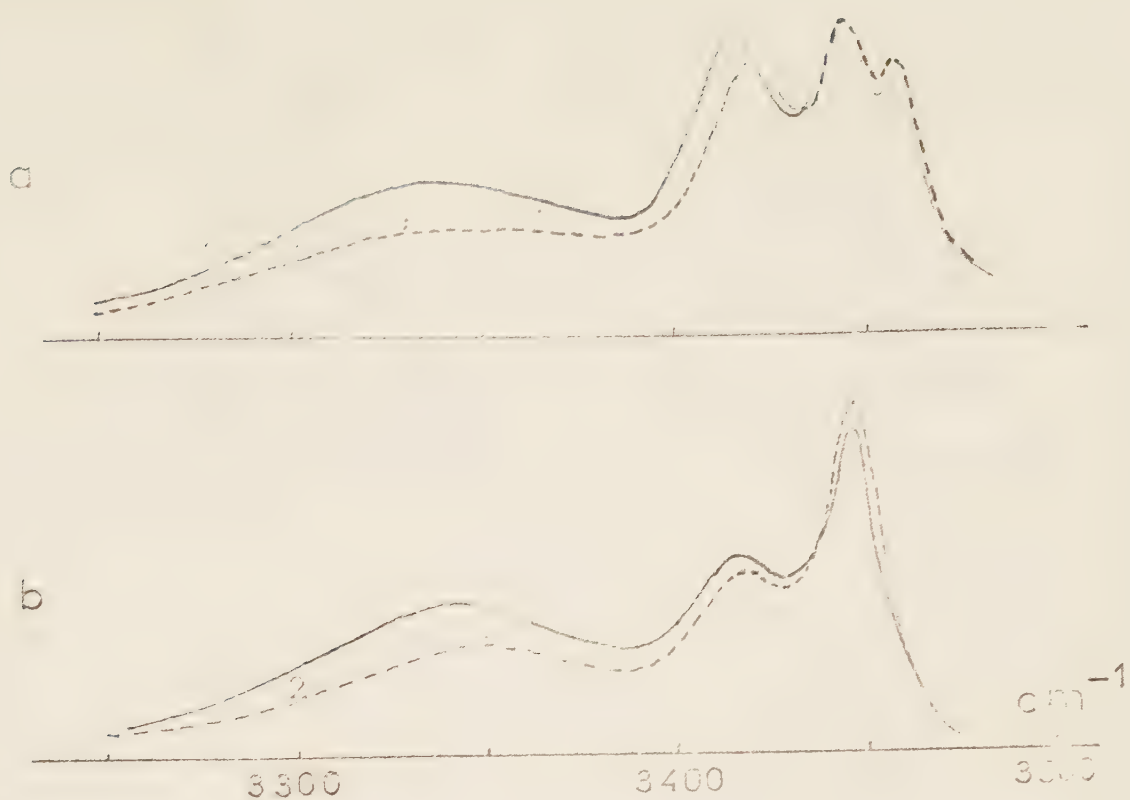


Fig.14- Influence d'une élévation de température sur les spectres d'absorption infrarouge des composés I(Gly, Me, Et) et I(Ala, Me, Et)

a_1 : I (Gly, Me, Et) à 10°C	b_1 : I(Ala, Me, Et) à 10°C
a_2 : I(Gly, Me, Et) à 70°C	b_2 : I(Ala, Me, Et) à 70°C

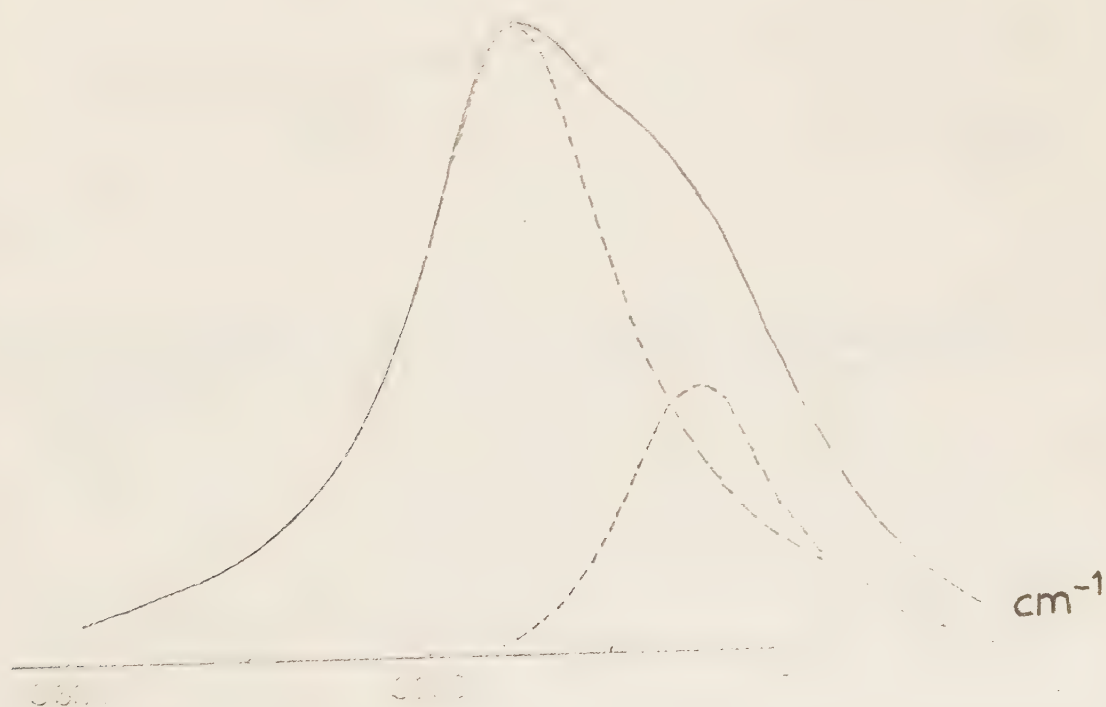


Fig.15- Massif d'absorption du vibreur N-H libre de la N-isopentylacétamide en solution diluée dans CCl_4 , résolu en ses deux composantes situées à 3455 et 3465 cm^{-1} .

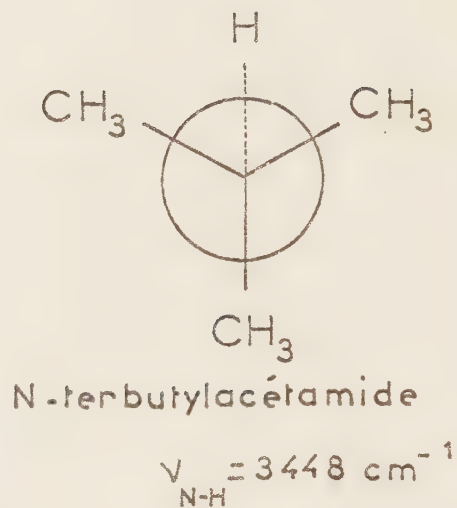
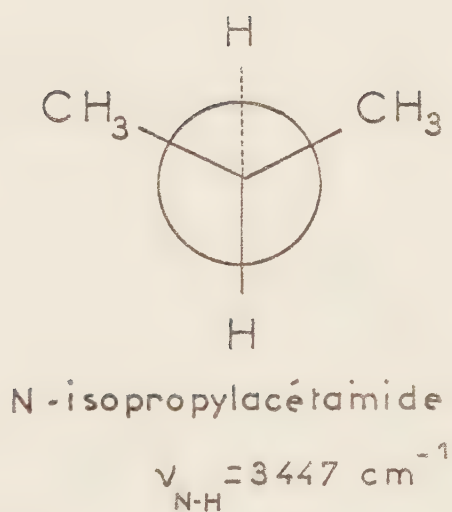
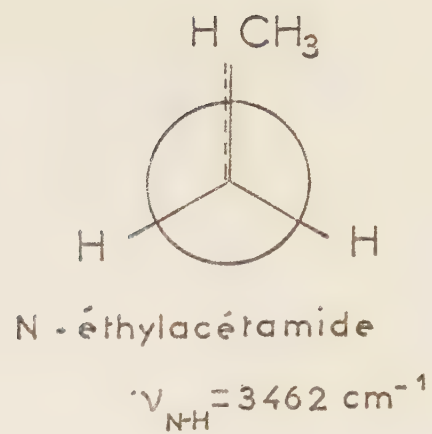
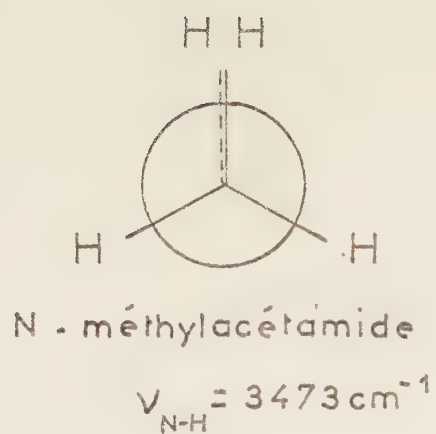
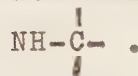


Fig.16- Relation entre la fréquence $(\nu_{\text{N-H}})_L$ des N-alkyl-acétamides et l'état rotationnel de la liaison



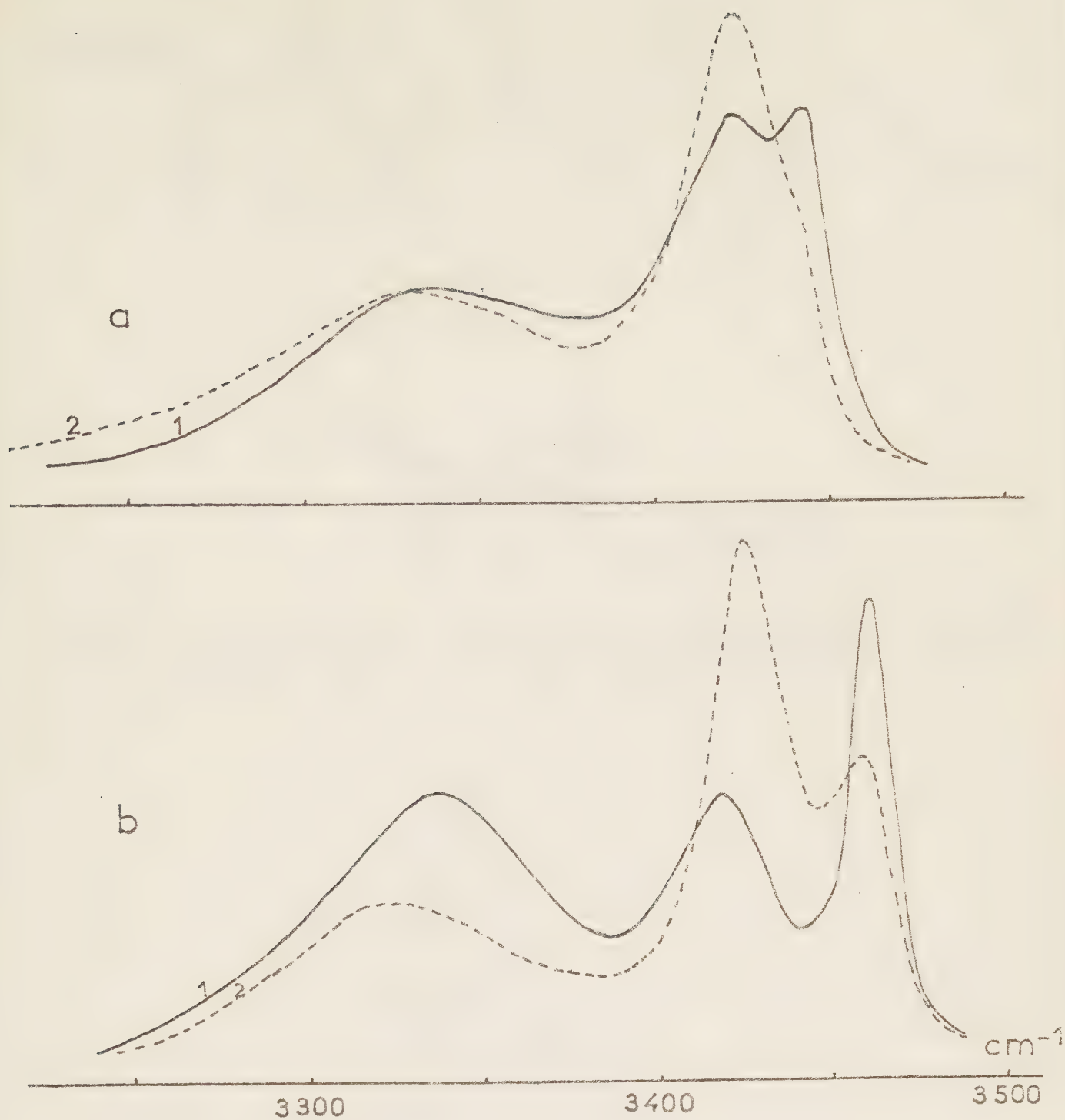


Fig.17a- Spectres d'absorption comparés des dipeptides I(Met,Me,Et) ①
et VI(Met,Me) ② de la méthionine en solution diluée dans CCl_4 .

Fig.17b- Spectres d'absorption comparés des dipeptides I(Gly,iPr,Me) ①
et VI(Gly,iPr) ② de la glycine en solution diluée dans CCl_4 .

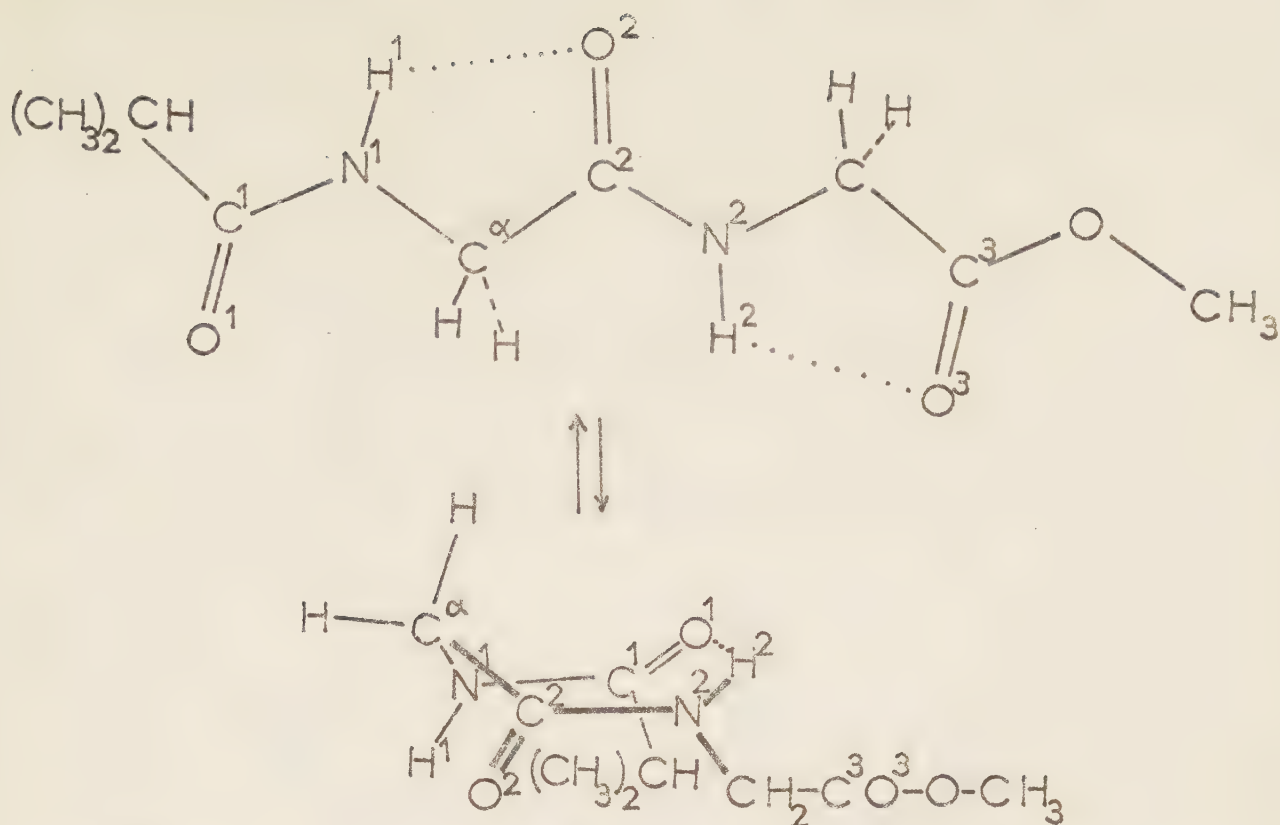


Fig.18- Conformations du dipeptide VI(Gly,iPr)dérivé de la glycine et nature des liaisons hydrogène qui les stabilisent.

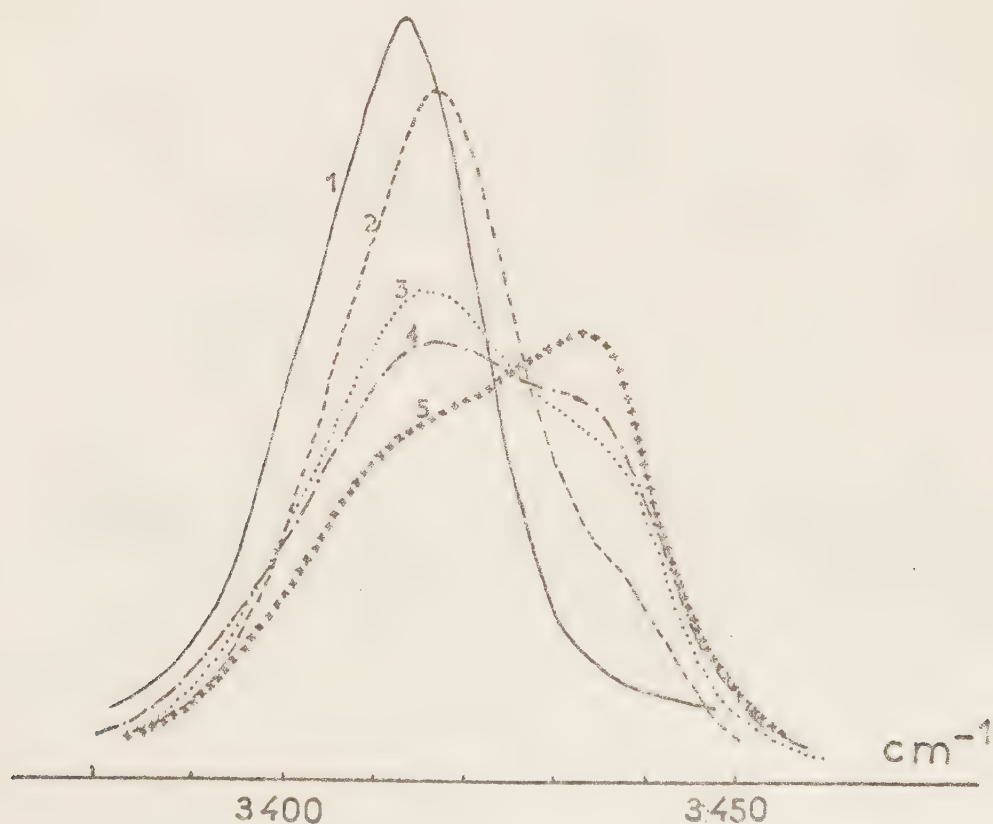


Fig.19- Spectres d'absorption infrarouge comparés de quelques composés III(X,Me)
 (1) III(Gly,Me); (2) III(Ala,Me); (3) III(Nle,Me); (4) III(Leu,Me).
 (5) III(Val,Me).

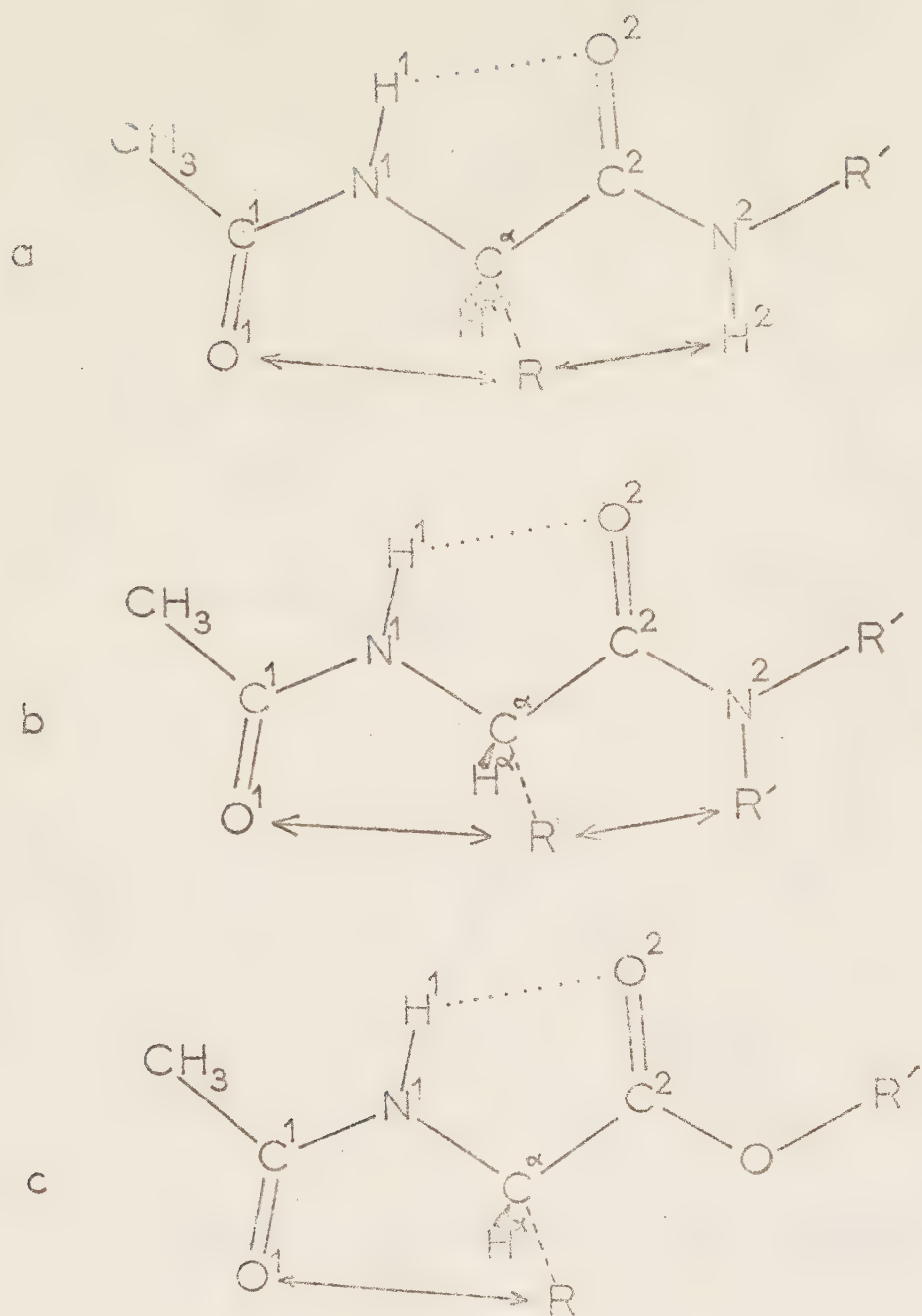


Fig.20- Nature des contraintes stériques internes qui provoquent le gauchissement de la conformation C_5
 (a): $I(X, R^1, R^2)$; (b): $III(X, R^2)$; (c) $V(X, R^2)$.

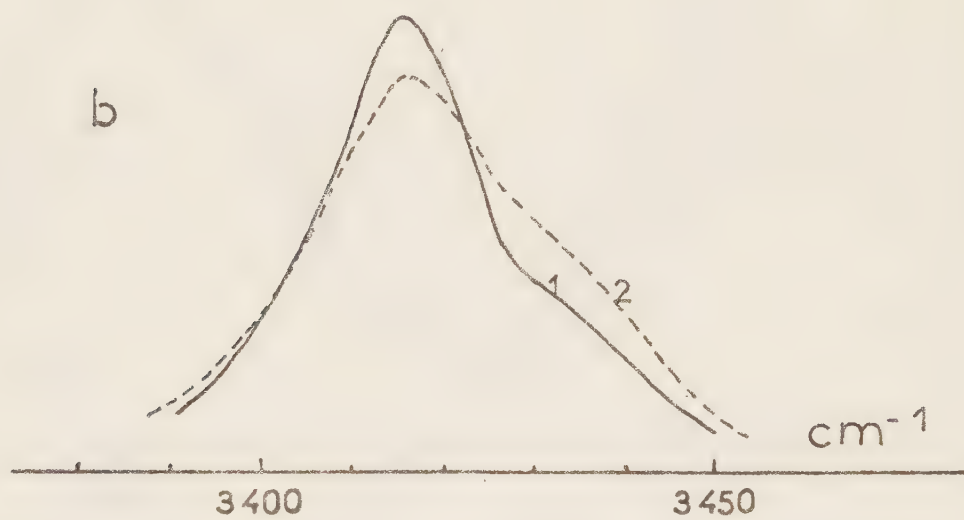
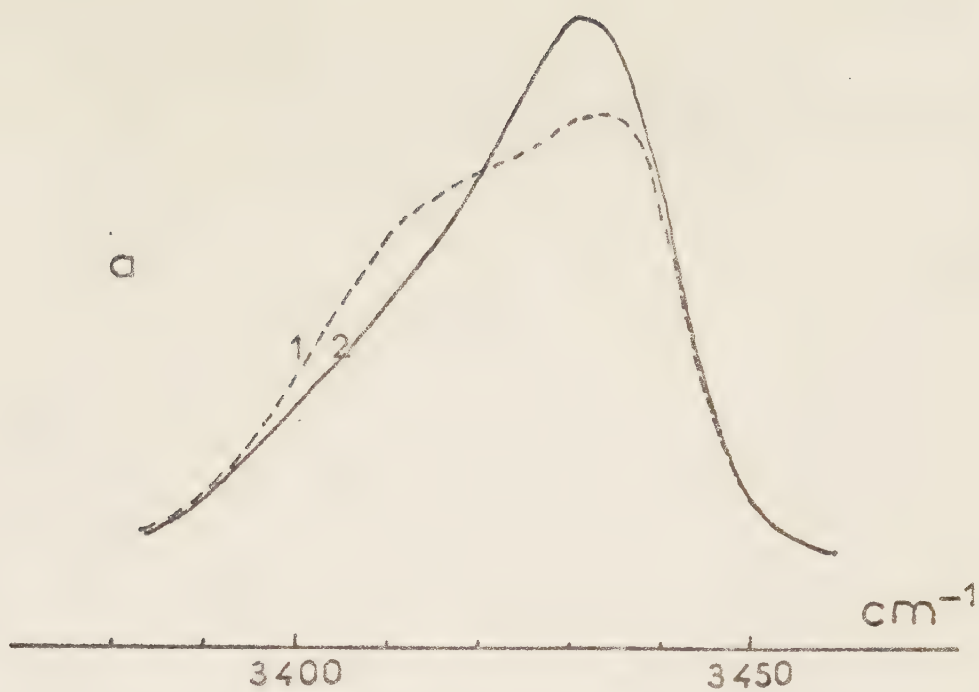


Fig.21- Comparaison entre les spectres d'absorption infrarouge des composés homologues III(X,Me) et III(R,Et):

a₁: III(Val,Me)

b₁: III(Ala,Me)

a₂: III(Val,Et)

b₂: III(Ala,Et)

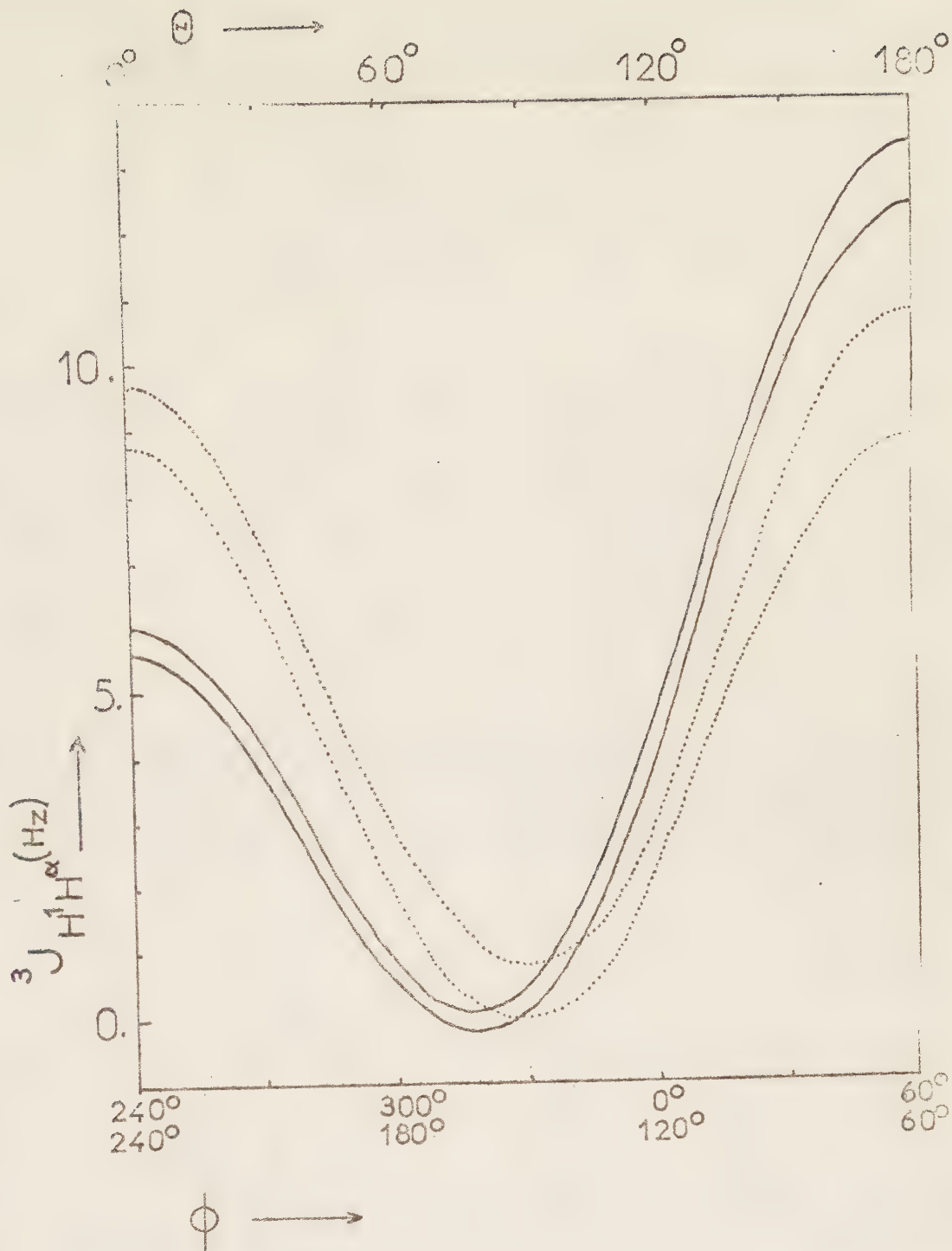


Fig.22- Représentation de la courbe de KARPLUS qui décrit en fonction de l'angle θ la variation de la constante de couplage ${}^3J_{H^1H^\alpha}$ corrigée des effets d'électronégativité. Le tracé en pointillé est celui de V.F.BYSTROV et coll. (20,43).

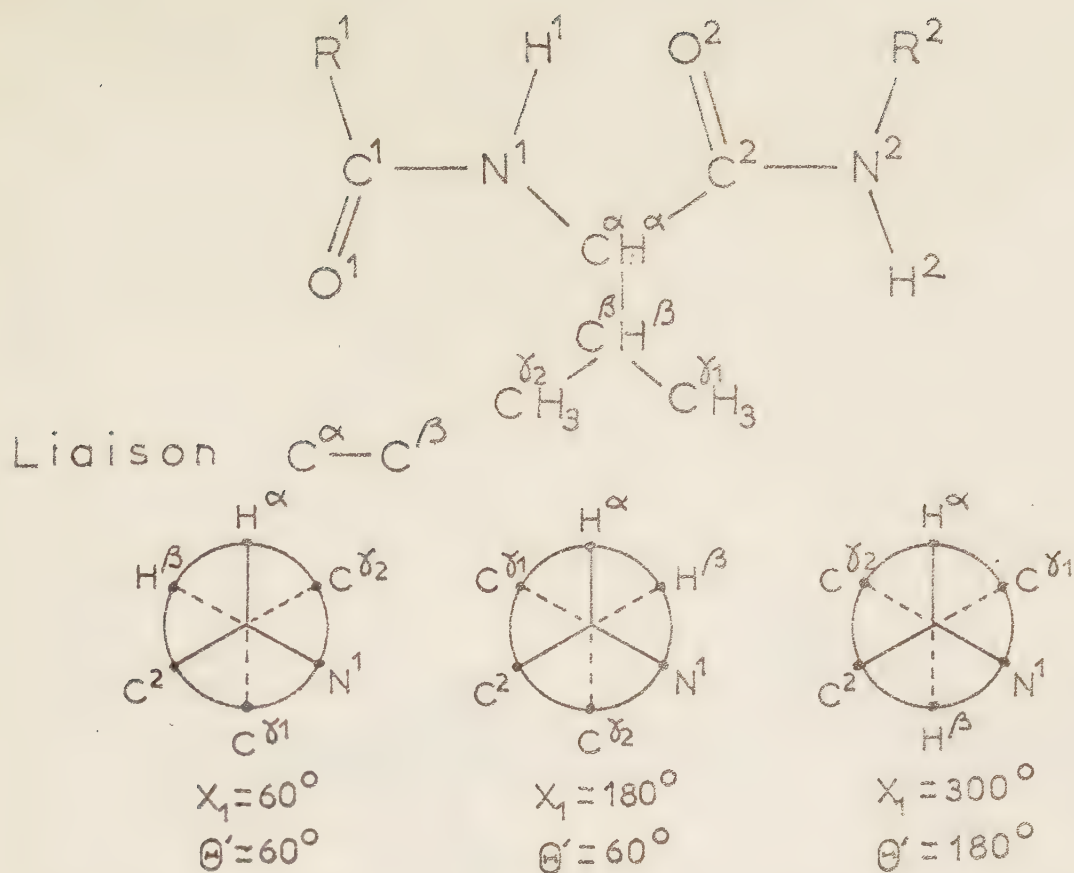


Fig.23- Indexation des atomes de la chaîne latérale de la valine dans l'exemple d'un composé I(Val, R¹, R²). Représentation de la projection de NEWMAN de la liaison C^α-C^β dans les trois états rotationnels stables $\chi_1 = 60^\circ, 180^\circ$ et 300° qui correspondent respectivement aux valeurs de l'angle dièdre défini par les atomes H^α-C^α-C^β-H^β, $\theta' = 60^\circ, 60^\circ, 180^\circ$.

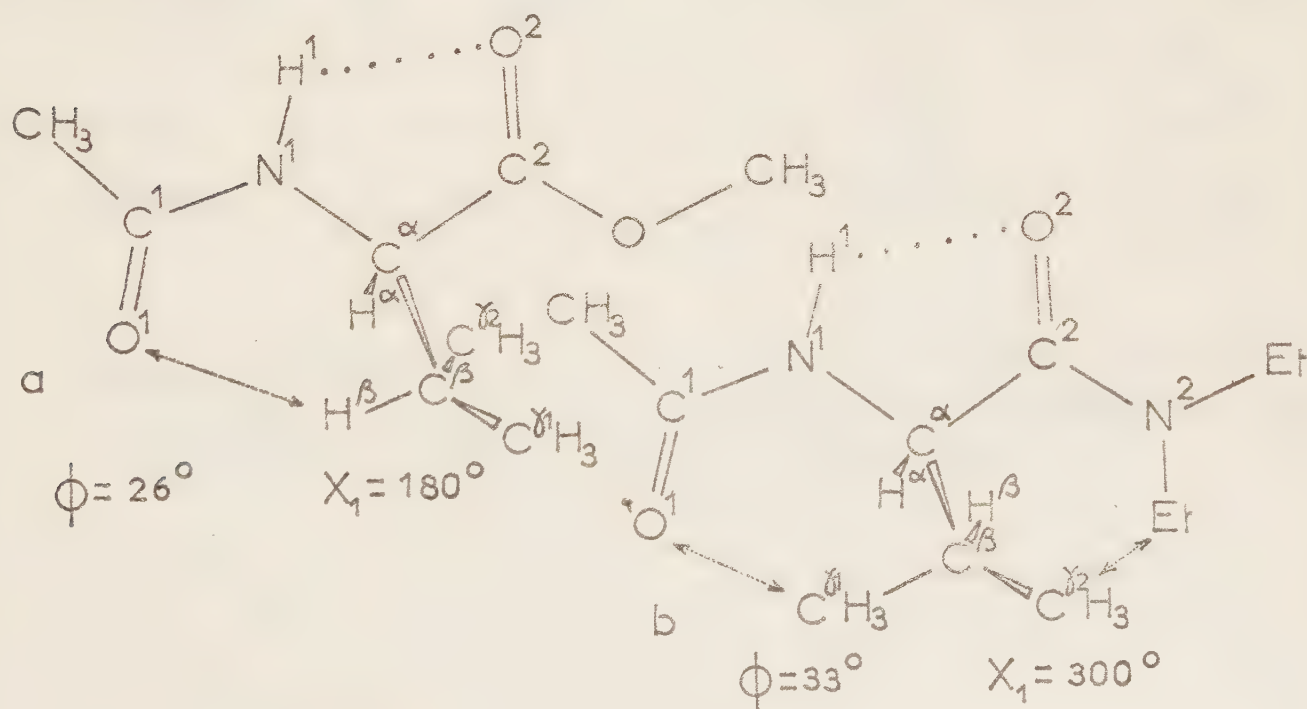


Fig.24- Conformations C₅ des composés V(Val, Me)(a) et III(Val, Et)(b) où la chaîne latérale subit un changement conformationnel dû à la présence de la répulsion entre les groupements Et et R.

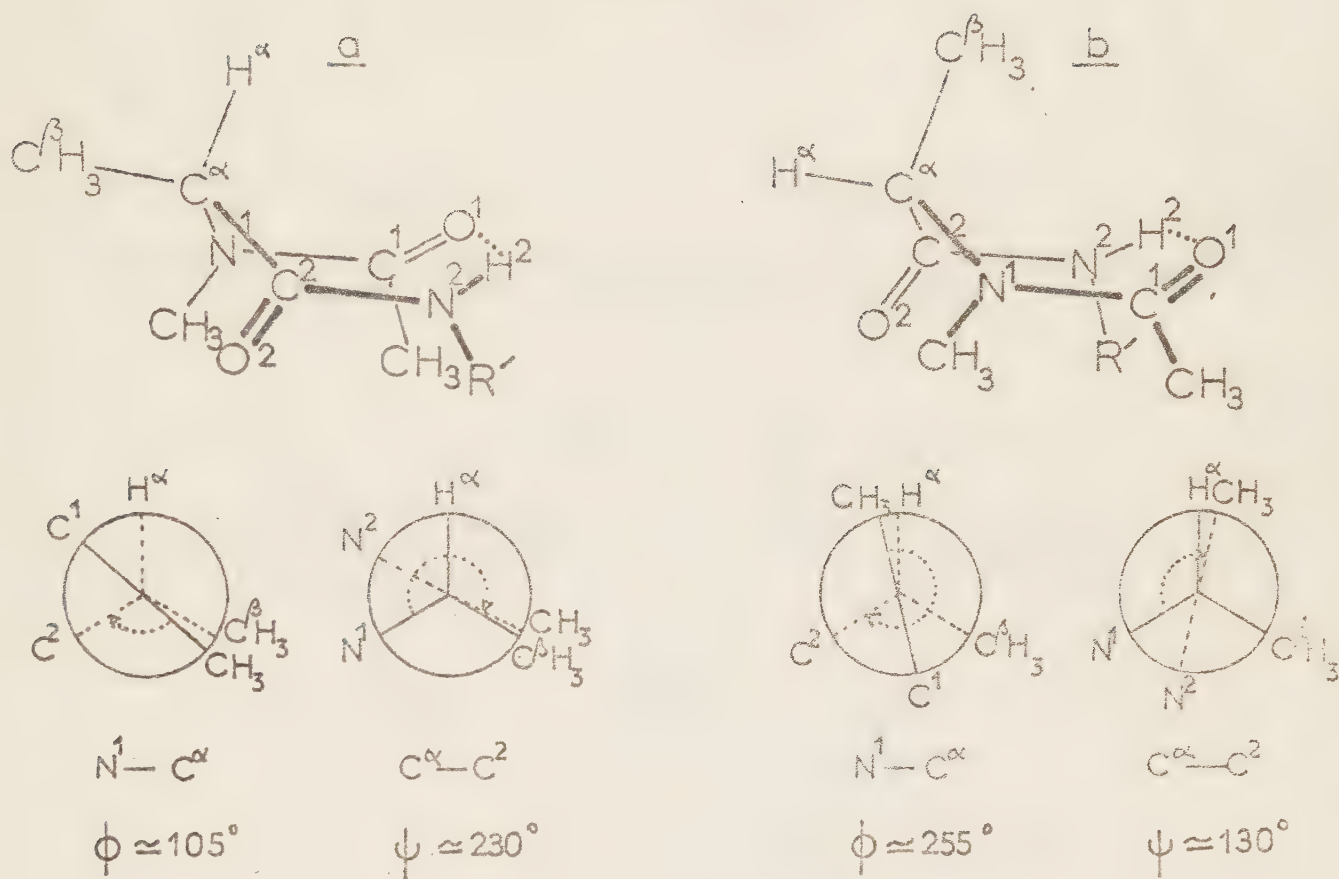


Fig.25- Conformations C_{7eq} (a) et C_{7ax} (b) du dipeptide II (Ala, Me) qui dérive de la N-méthylalanine. Projections de NEWMAN des liaisons N^1-C^α et $C^\alpha-C^2$ dans chacun des conformères.

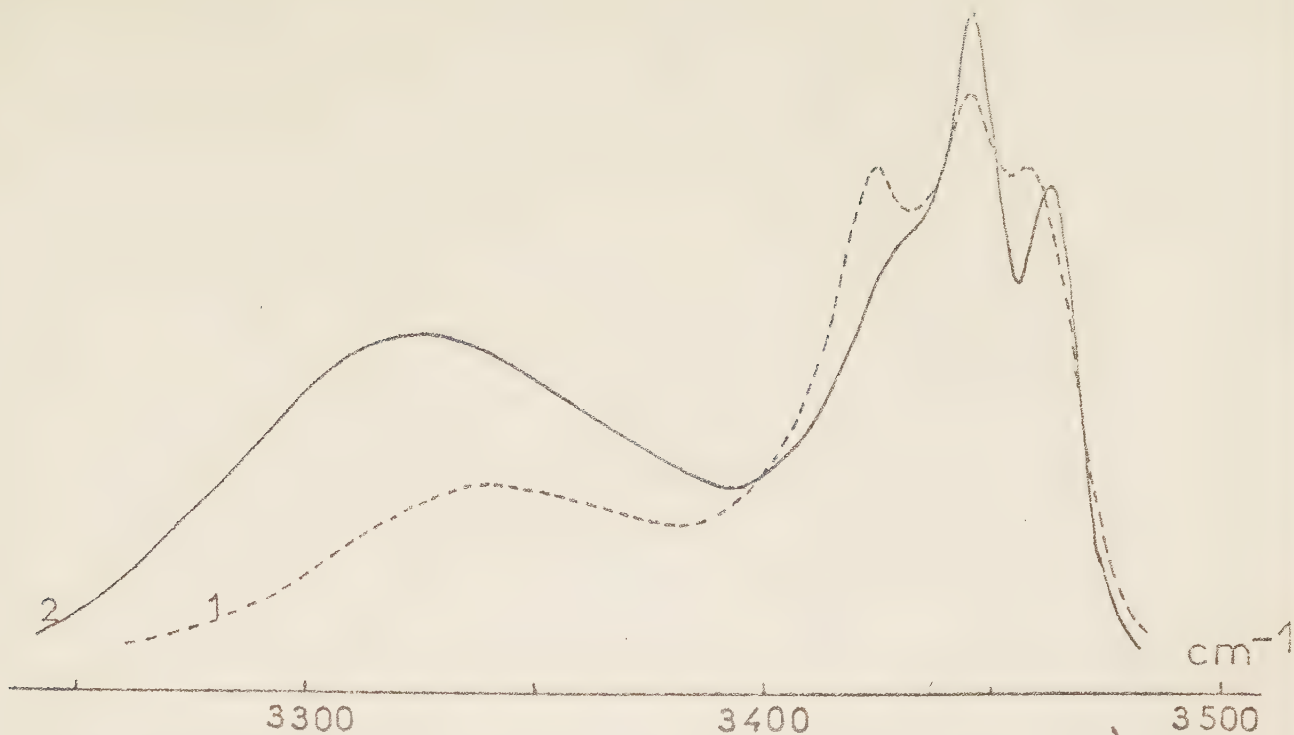


Fig.26- Spectres d'absorption comparés des dipeptides I(Phe,Me,Me)(1) et I(Leu,Me,Me)(2) en solution diluée dans CCl_4 .

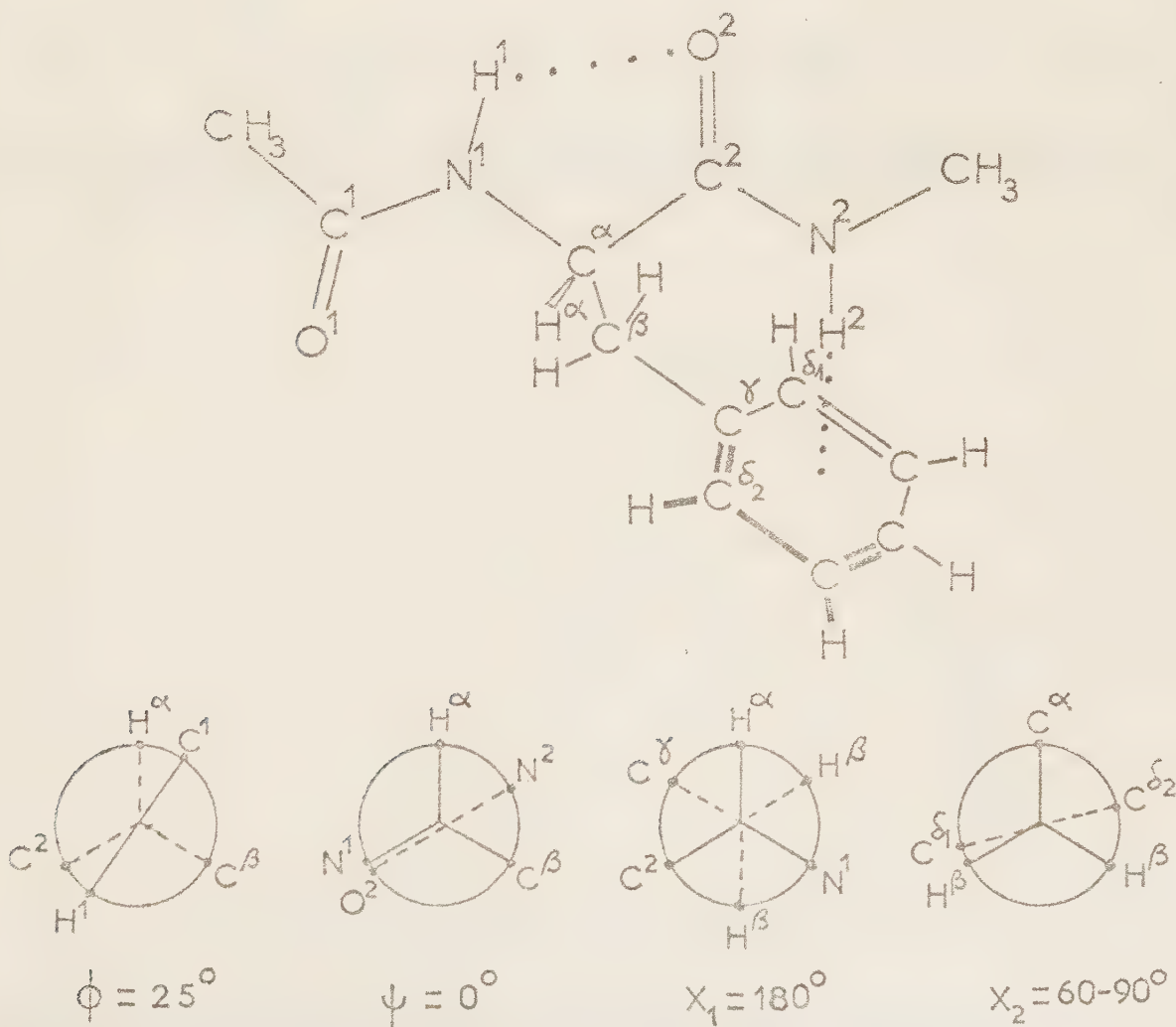


Fig.27- Stabilisation de la conformation C_5 du dipeptide I(Phe,Me,Me) par l'interaction supplémentaire qui s'établit entre le doublet $\text{N}^2\text{-H}^2$ et le noyau aromatique de la chaîne latérale. Projections de NEWMAN des liaisons $\text{N}^1\text{-C}^\alpha$, $\text{C}^\alpha\text{-C}^2$, $\text{C}^\alpha\text{-C}^\beta$ et $\text{C}^\beta\text{-C}^\gamma$.

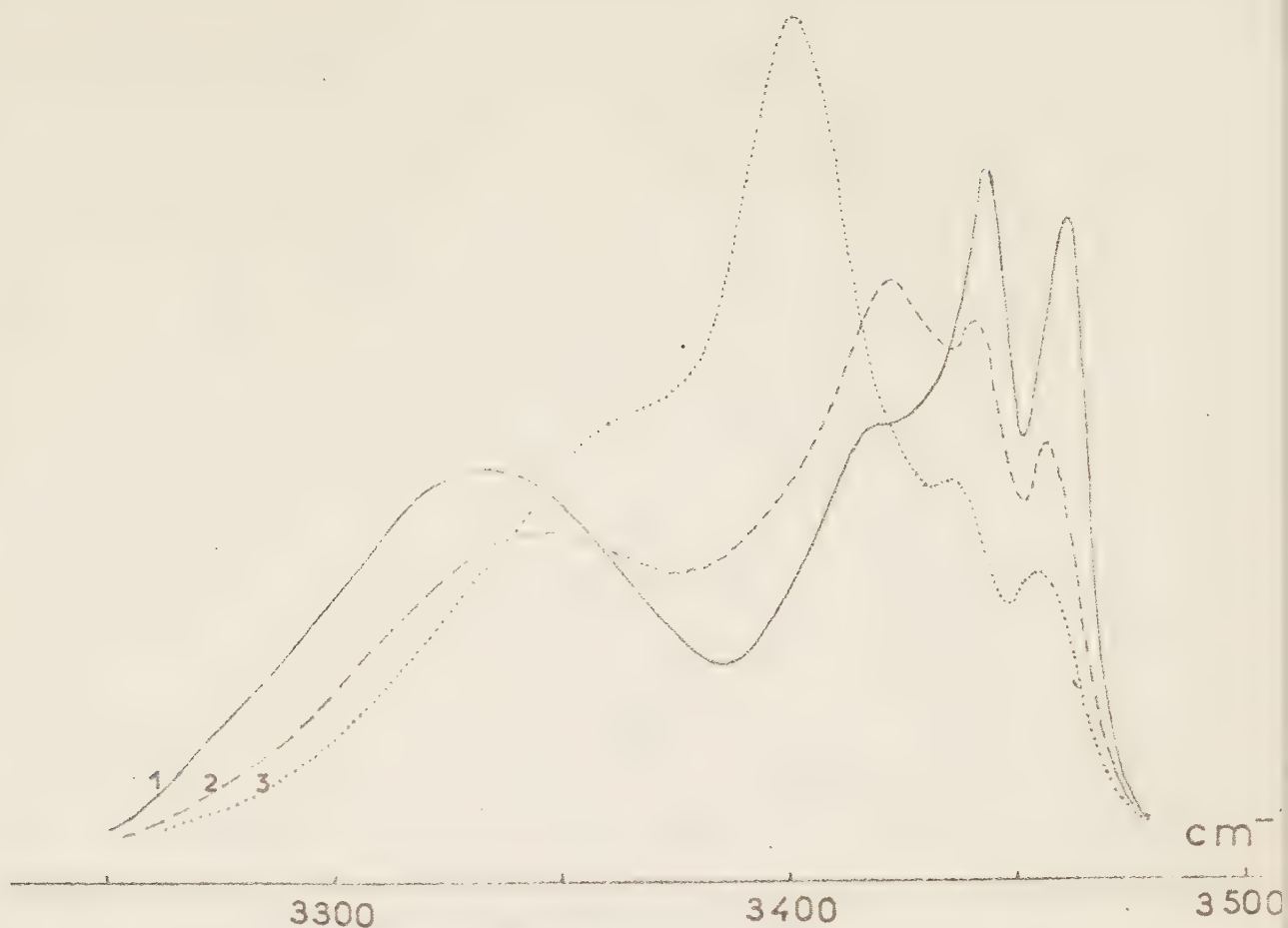


Fig.28- Spectres d'absorption comparés des vibrations $\nu_{\text{N-H}}$ des dipeptides I(Nle,Me,Me)(1), I(Met,Me,Me)(2) et I(Cys(Et),Me,Me)(3) en solution diluée dans CCl_4 .

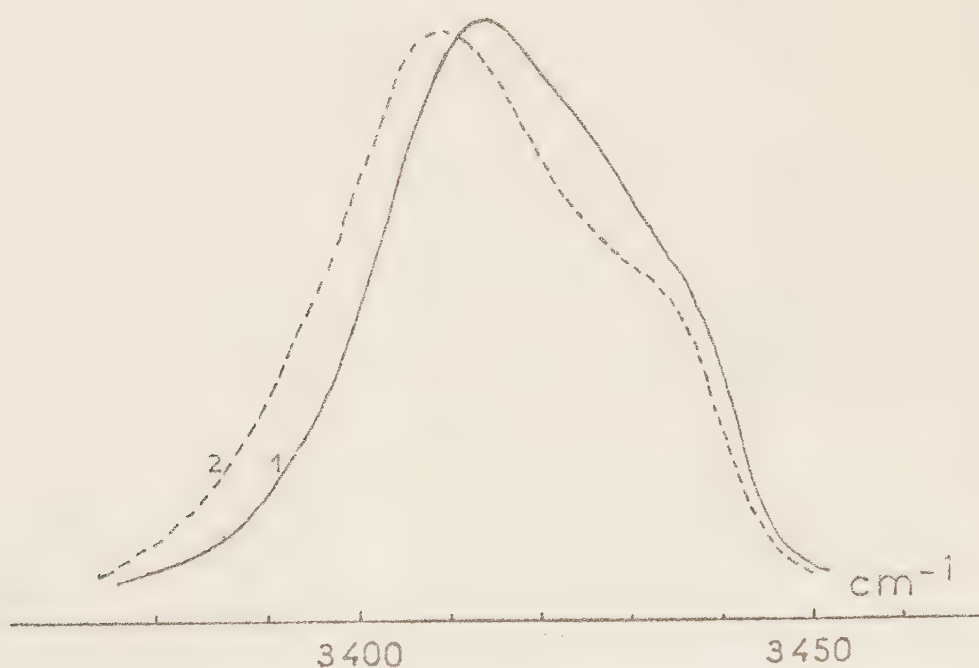


Fig.29- Spectres d'absorption comparés des composés modèles III(Met,Me) et III(Nle,Me).

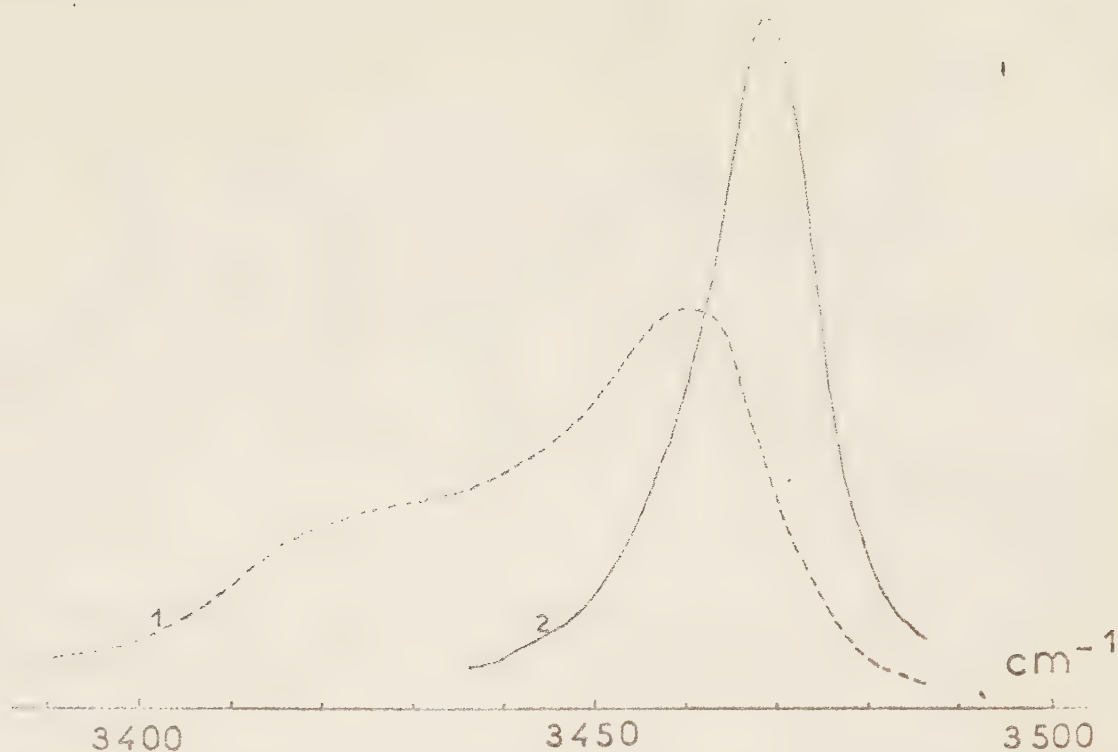


Fig.30- Massifs d'absorption des vibrateurs N-H des composés modèles des dipeptides de la S-éthylcystéine.

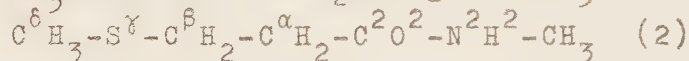
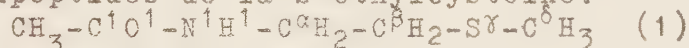
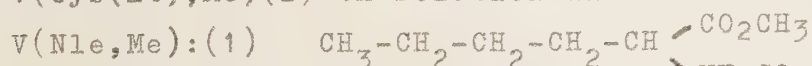


Fig.31- Spectres d'absorption des composés V(Nle,Me)(1) et V(Cys(Et),Me)(2) en solution diluée dans CCl_4 .





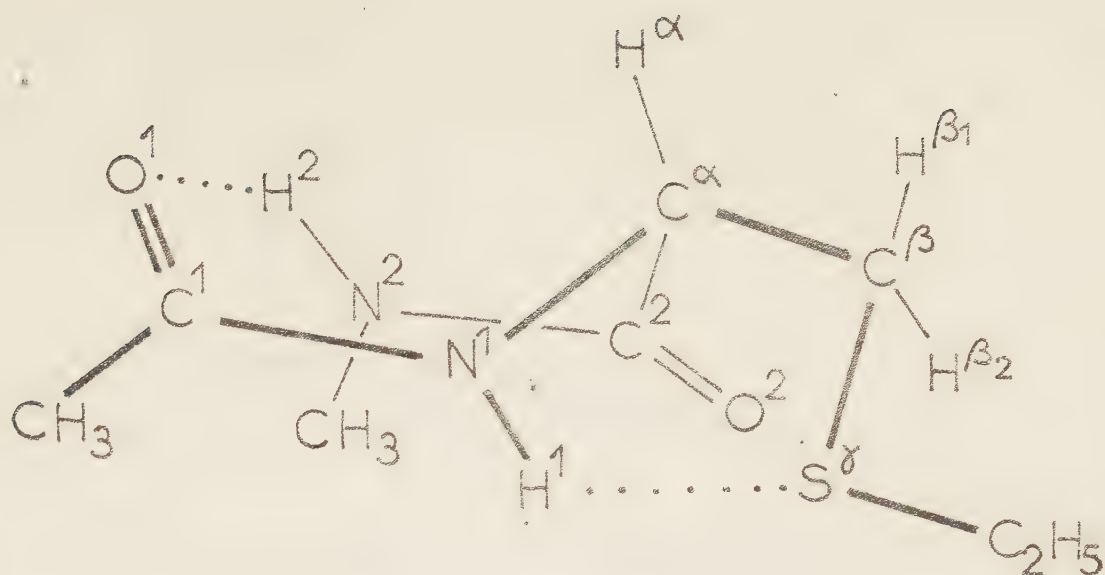


Fig.32- Conformation C_{7eq} des dipeptides de la S-éthylcystéine stabilisée par les deux interactions $(H^2 \dots O^1)$ et $(H^1 \dots S^\gamma)$

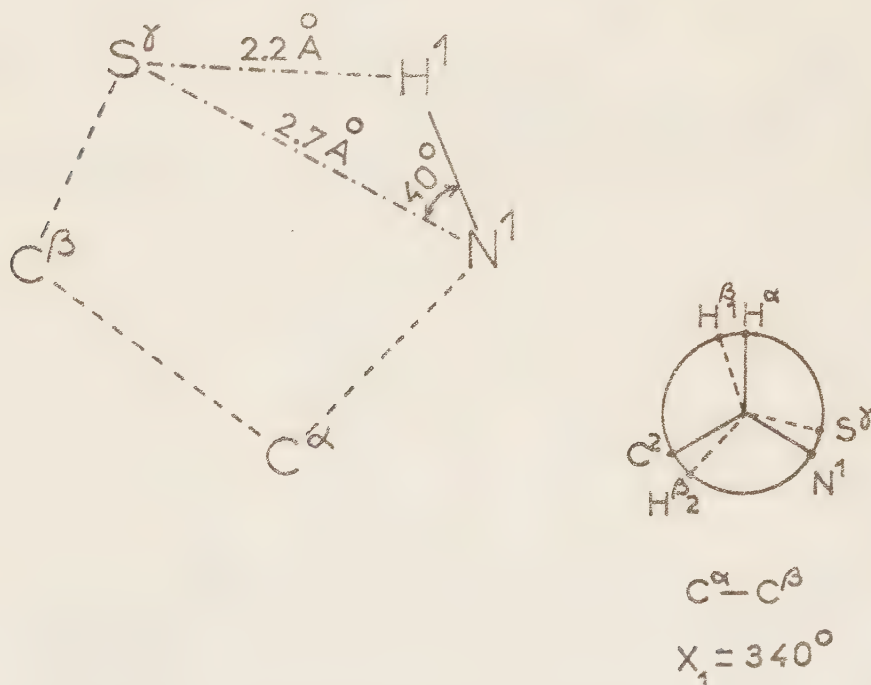


Fig.33- Caractéristiques géométriques de la liaison hydrogène intramoléculaire $(H^1 \dots S^\gamma)$ fermant un cycle à 5 atomes, qui stabilise la conformation C_{7eq} des dipeptides de la S-éthylcystéine. Projection de NEWMAN de la liaison $C^\alpha - C^\beta$.

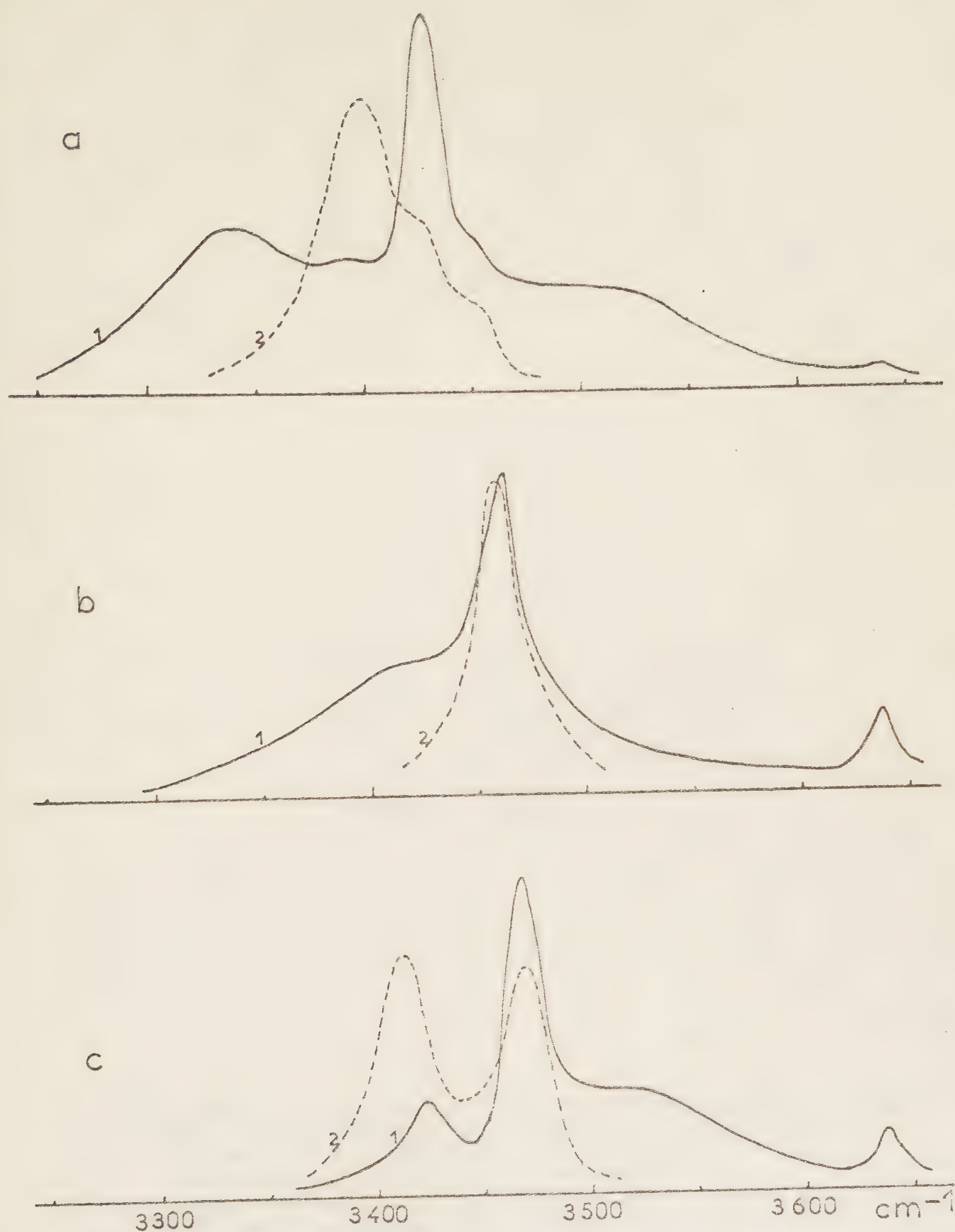


Fig. 34-Spectres d'absorption infrarouge dans le domaine $3200-3650\text{ cm}^{-1}$ des dipeptides de la sérine, de la O.benzylsérine et de composés modèles.

a_1 : I(Ser, Me, Me)
 b_1 : Am(Ser, H^1 , H^γ)
 c_1 : Av(Ser, H^γ)

a_2 : I(Ser(BZL), Me, Me)
 b_2 : Am(Ser, H^1 , Me)
 c_2 : Av(Ser, Me)

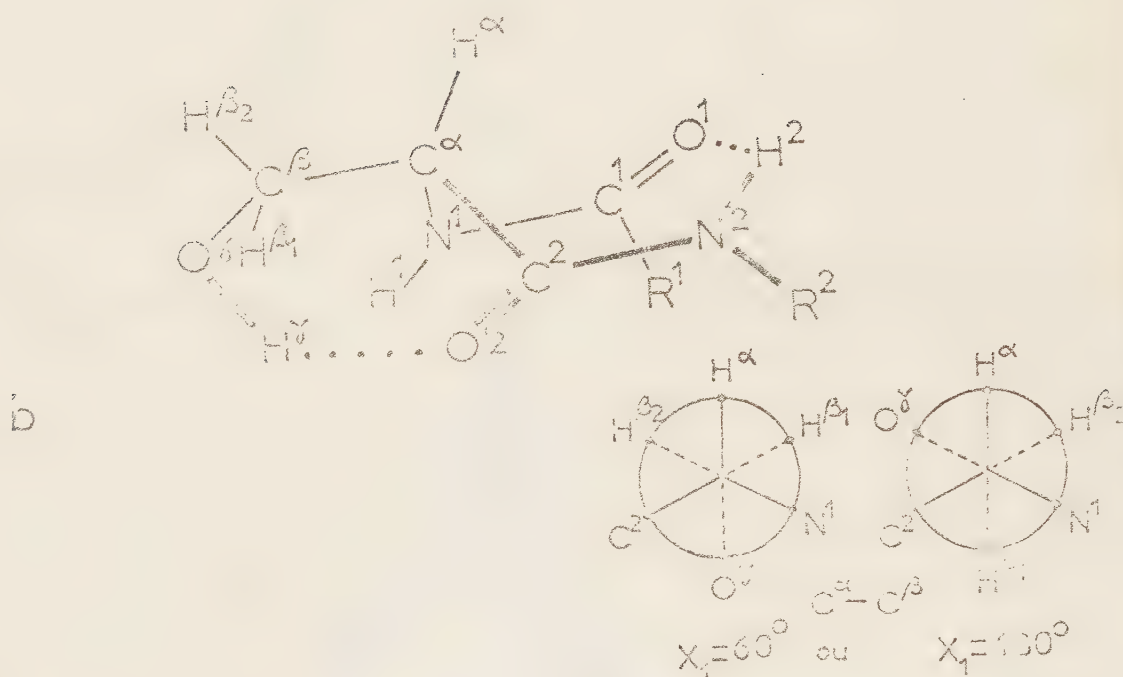
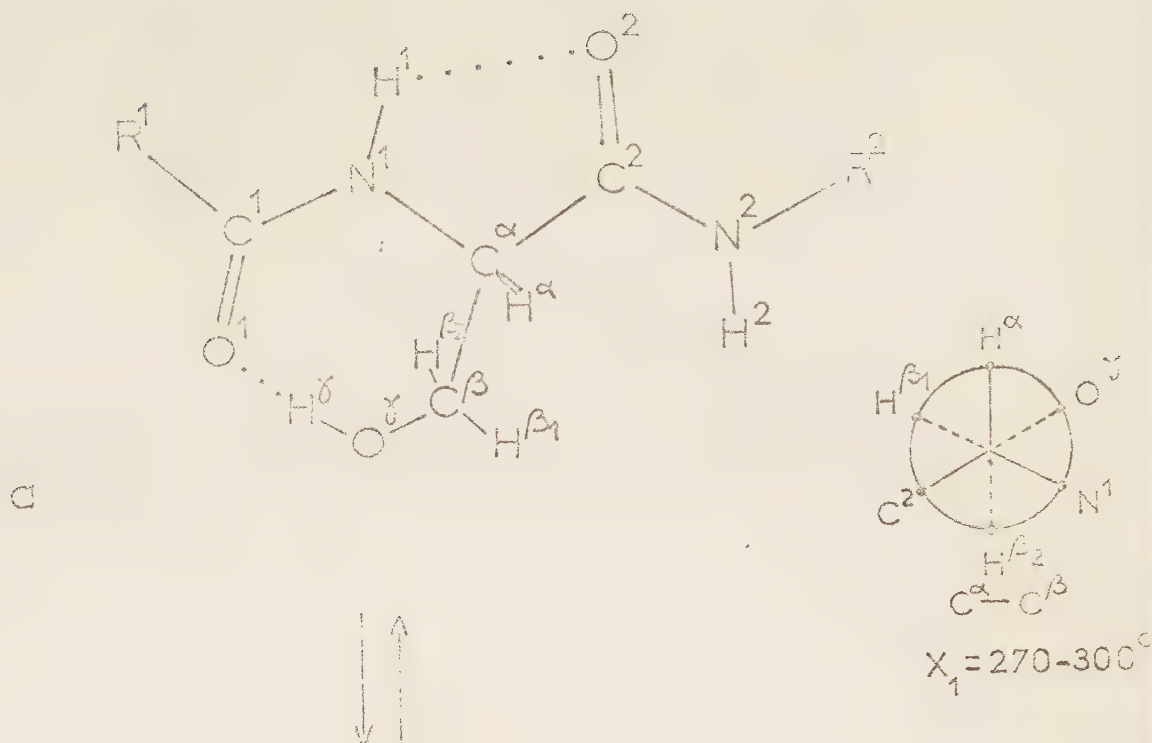


Fig.35a-Conformation A des dipeptides de la sérine, stabilisée par les interactions ($H^1 \dots O^2$) et ($H^\gamma \dots O^1$); $\phi = 20^\circ - 30^\circ$, $\psi = 330^\circ - 360^\circ$, $\chi_1 = 270^\circ - 300^\circ$ et $\chi_1 = 0^\circ - 60^\circ$. Projection de NEWMAN de la liaison $C^\alpha - C^\beta$.

Fig.35b- Conformation B des dipeptides de la sérine, stabilisée par les interactions ($H^2 \dots O^1$) et ($H^\gamma \dots O^2$); $\phi \neq 105^\circ$, $\psi \neq 230^\circ$, $\chi_1 \neq 60^\circ$, $\chi_2 \neq 60^\circ$ ou $\chi_1 \neq 180^\circ$, $\chi_2 \neq 300^\circ$. Projection de NEWMAN de la liaison $C^\alpha - C^\beta$.

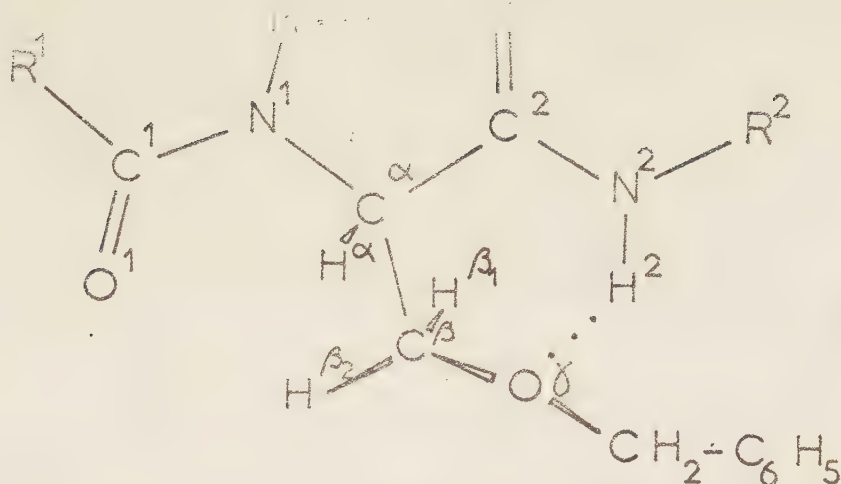


Fig.36- Structure C_5 des dipeptides de la O.benzylsérine, stabilisée par les interactions ($H^1 \dots O^2$) et ($H^2 \dots O^\delta$); $\phi \neq 20^\circ, \psi \neq 0^\circ, \chi_1 \neq 180^\circ$.

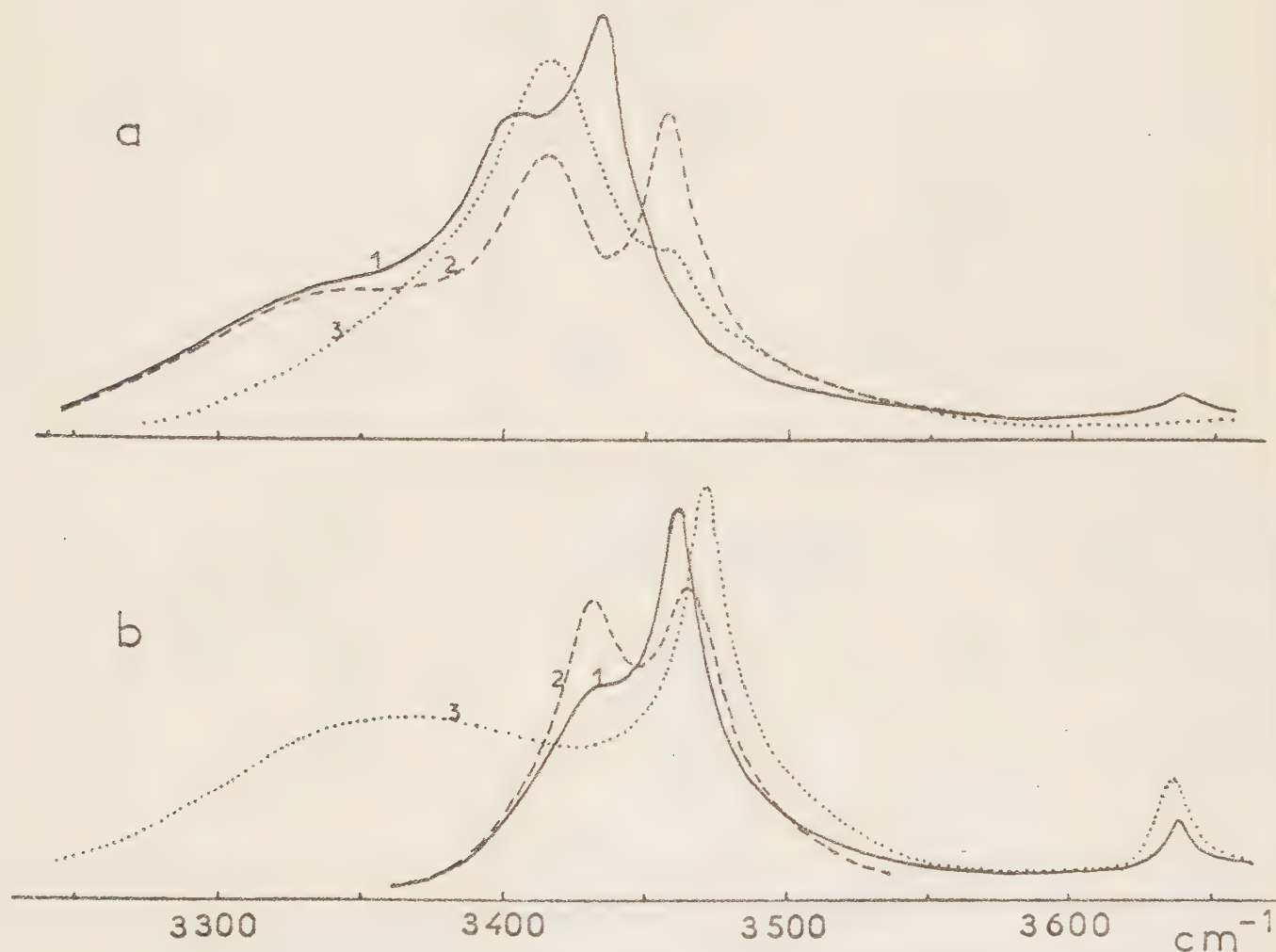


Fig.37- Spectres d'absorption infrarouge dans le domaine 3200-3650 cm^{-1} des dipeptides de l'homosérine et de quelques composés modèles:

a_1 : I(Hse, Me, iPr); a_2 : I(Hse, tBu, Me); a_3 : III(Hse, tBu, Me)
 b_1 : Am(Hse, Me, H^1, H^δ); b_2 : Am(Hse, Me, H^1 , Me); b_3 : Av(Hse, H^δ)

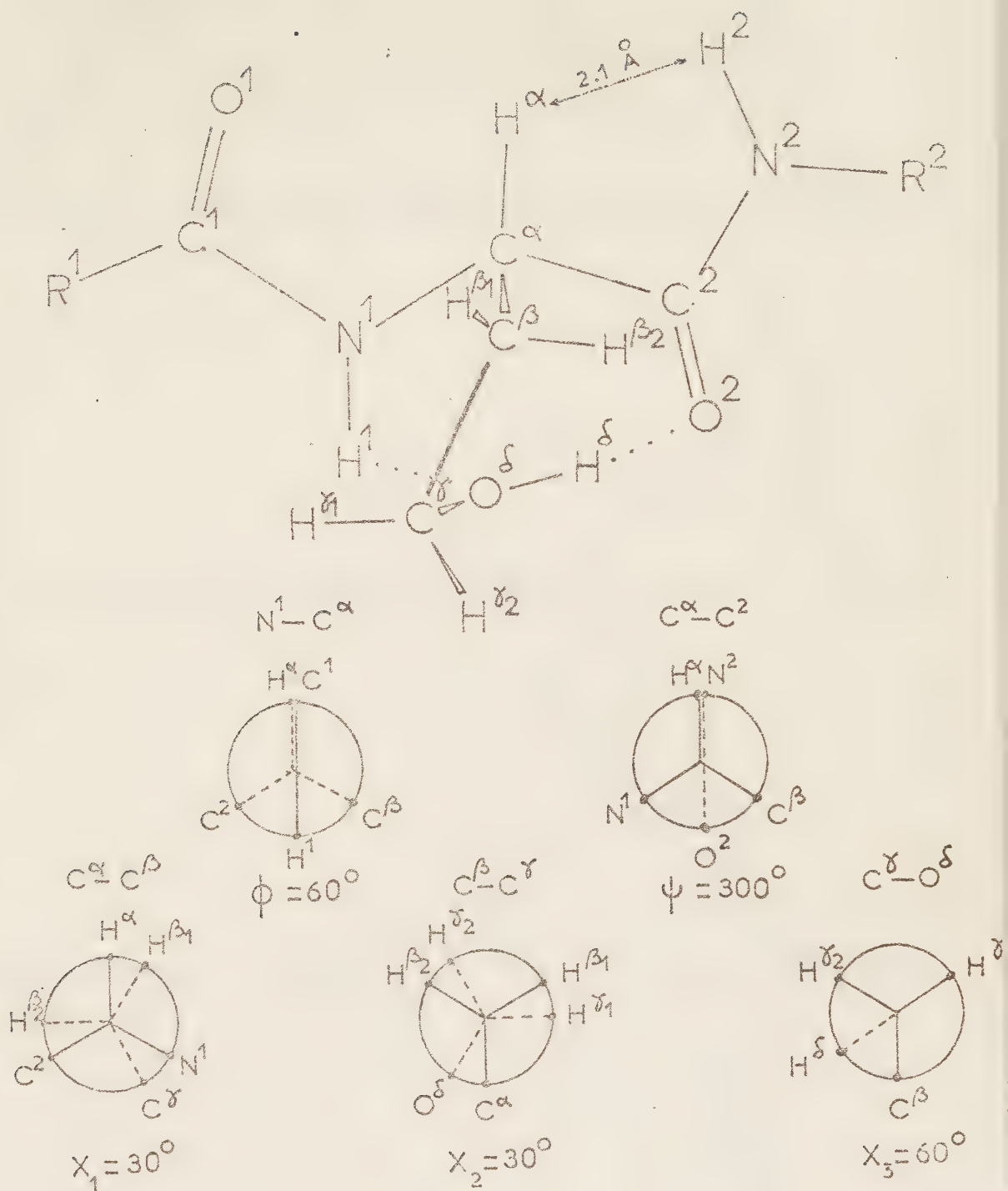


Fig. 38- Structure adoptée par les dipeptides de l'homosérine en solution diluée dans CCl₄, caractérisée par les angles azimutaux $\phi \neq 60^\circ$, $\psi \neq 300^\circ$; $\chi_1 \neq 30^\circ$, $\chi_2 \neq 30^\circ$, $\chi_3 \neq 60^\circ$. Projections de NEWMAN des liaisons N¹-C^α, C^α-C², C^α-C^β, C^β-C^γ et C^γ-O^δ.

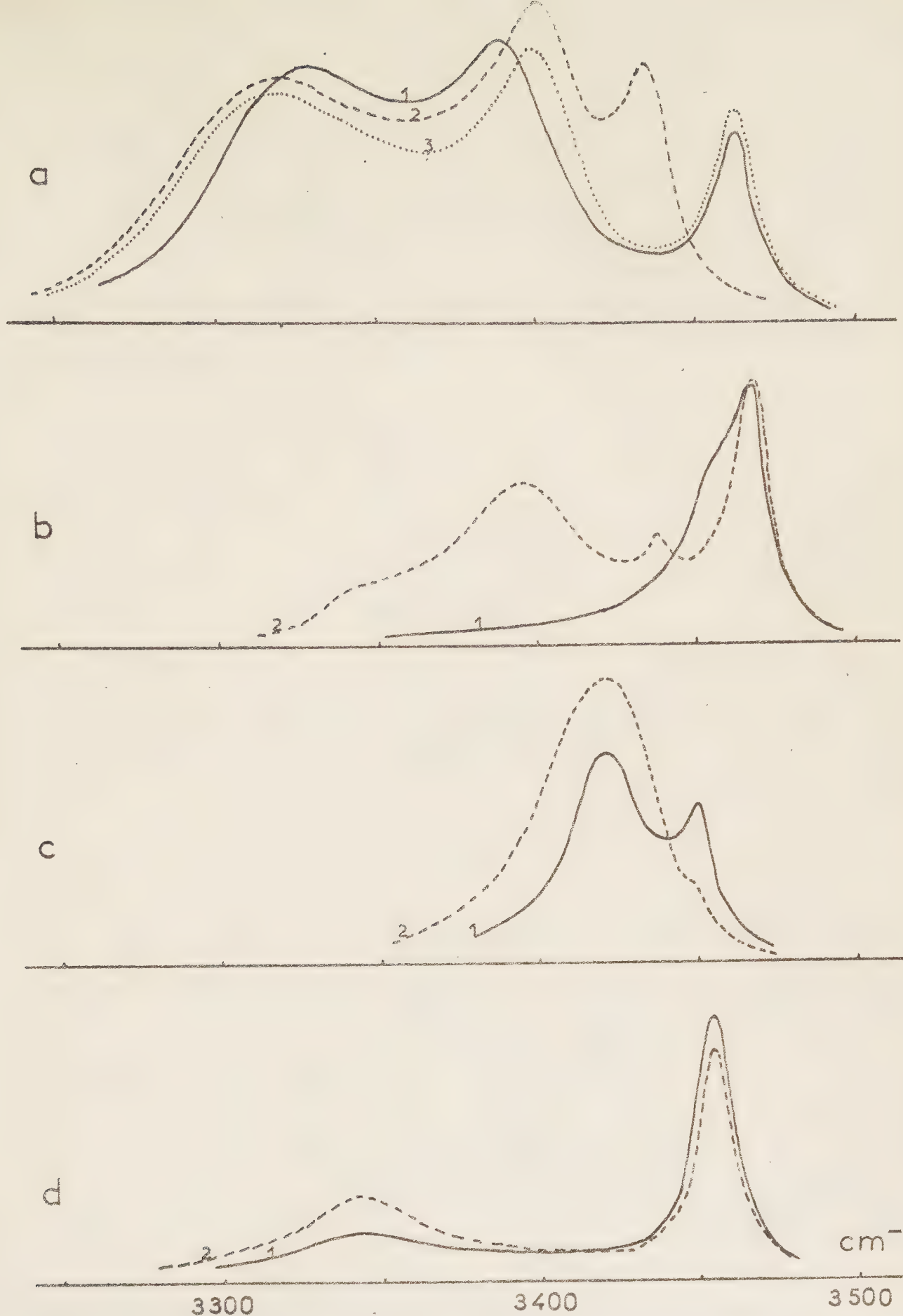


Fig.39- Spectres d'absorption des vibrations ν_{N-H} de dipeptides et de composés modèles de l'asparagine, placés en solution diluée dans CCl_4 .

a₁: I(Asn, Me, Me, Me); a₂: I(Asn, tBu, iPr, iPr); a₃: I(Asn, tBu, iPr, Me);
b₁: I(β Ala, Me, Me); b₂: I(β Abu, Me, Me);
c₁: III(β Ala, Me); c₂: III(β Abu, Me);
d₁: Av₁(Asn, Et, Et); d₂: Av₂(Asn, Et, Et).

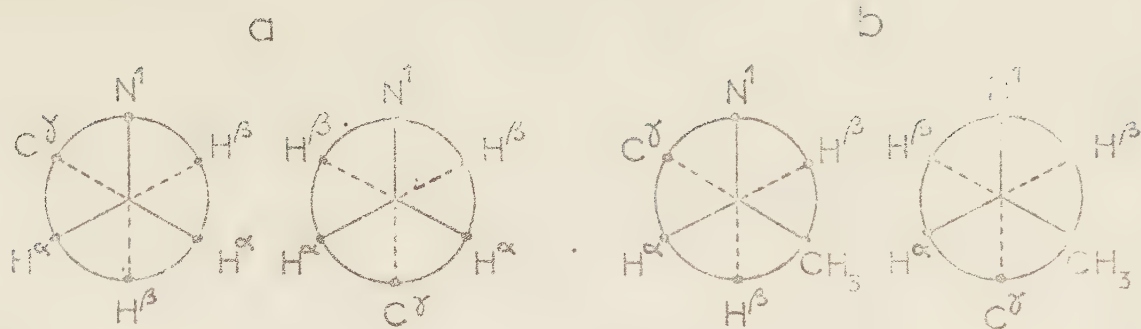


Fig.40- Comparaison entre les dispositions gauche et anti de la liaison $C^\alpha-C^\beta$ dans les dérivés de la β -alanine(a) et de l'acide β -aminobutyrique (b).

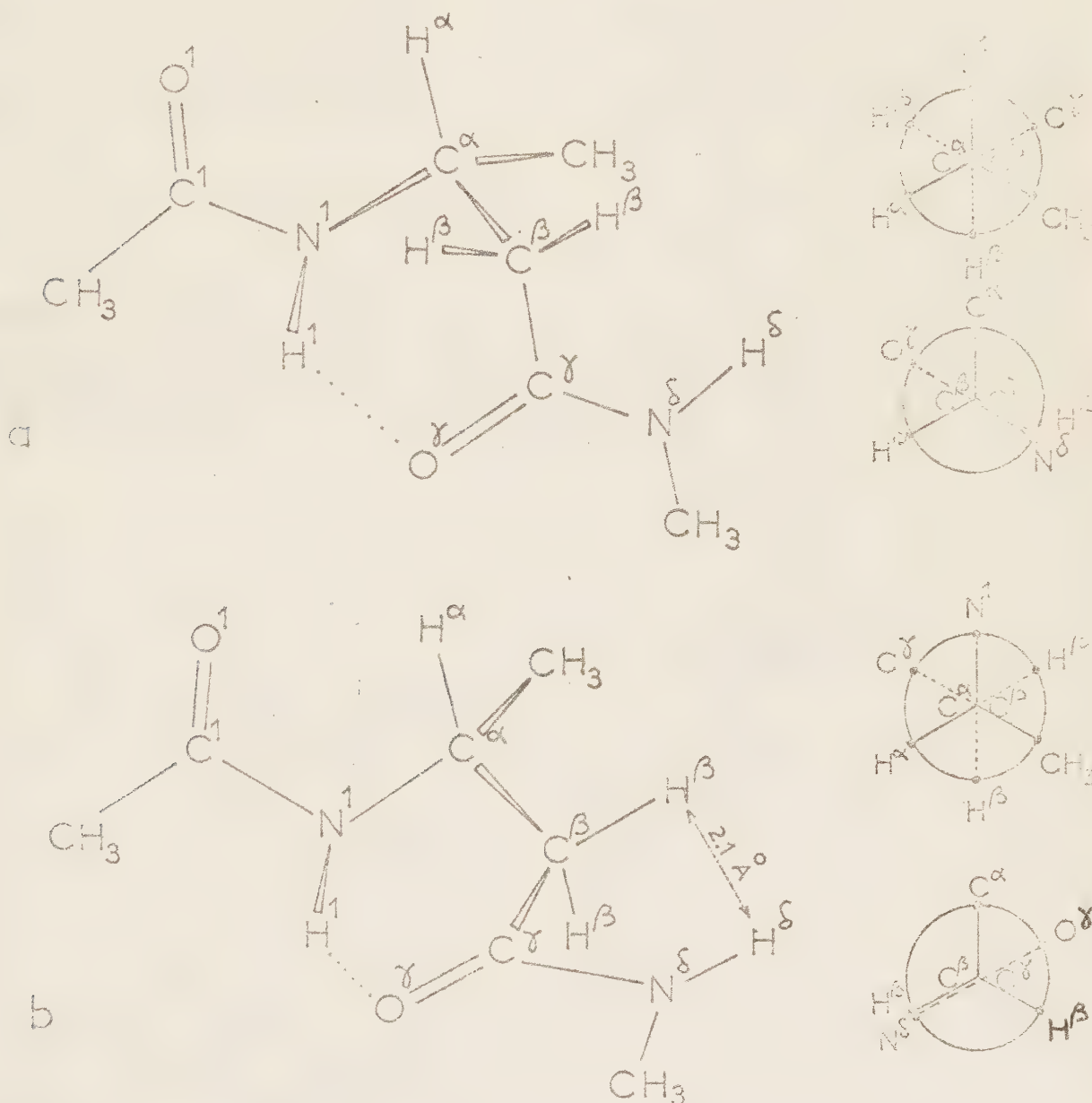


Fig.41- Conformations du composé I(β Abu, Me, Me) stabilisée par l'interaction ($H^1 \dots O^\gamma$) et qui correspond aux angles azimutaux:
 (a) $\phi \neq 120^\circ, \chi_1 \neq 60^\circ, \chi_2 \neq 120^\circ$
 (b) $\phi \neq 120^\circ, \chi_1 \neq 300^\circ, \chi_2 \neq 240^\circ$

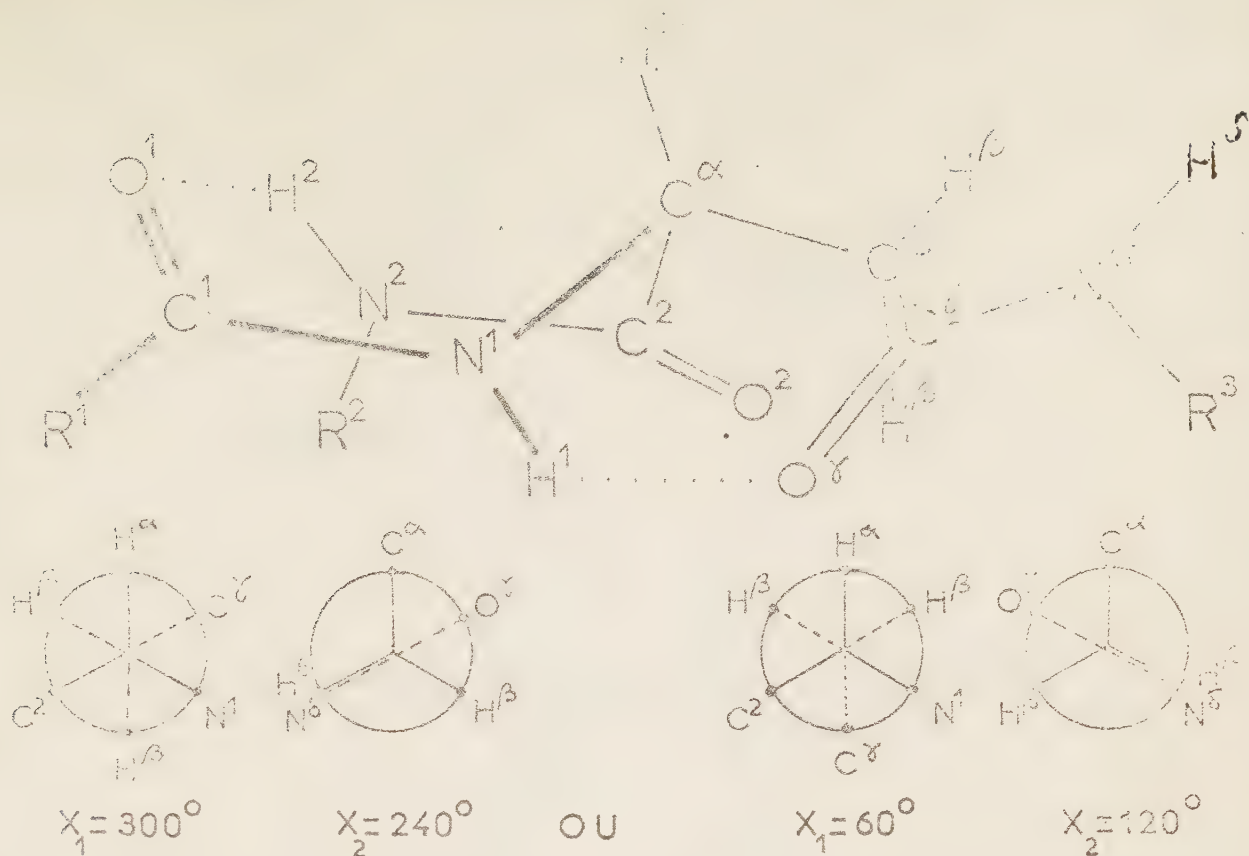


Fig.42- Conformation C_7 des dipeptides de l'asparagine, stabilisée par les liaisons hydrogène ($H^2 \dots O^1$) et ($H^1 \dots O^\gamma$). Projections de NEWMAN des liaisons $C^\alpha - C^\beta$ et $C^\beta - C^\gamma$. $X_1 \# 300^\circ, X_2 \# 240^\circ$ ou $X_1 \# 60^\circ, X_2 \# 120^\circ$.

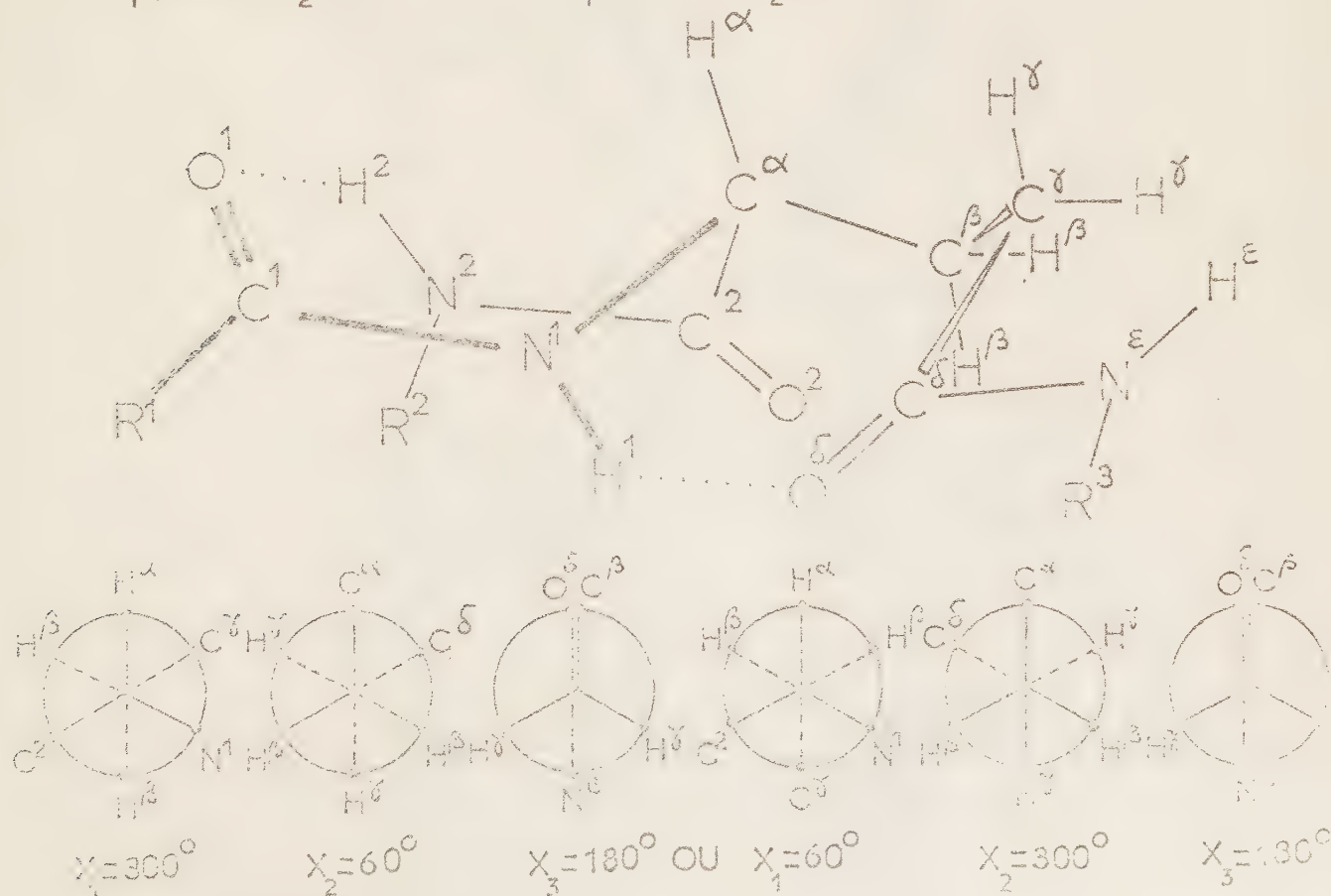
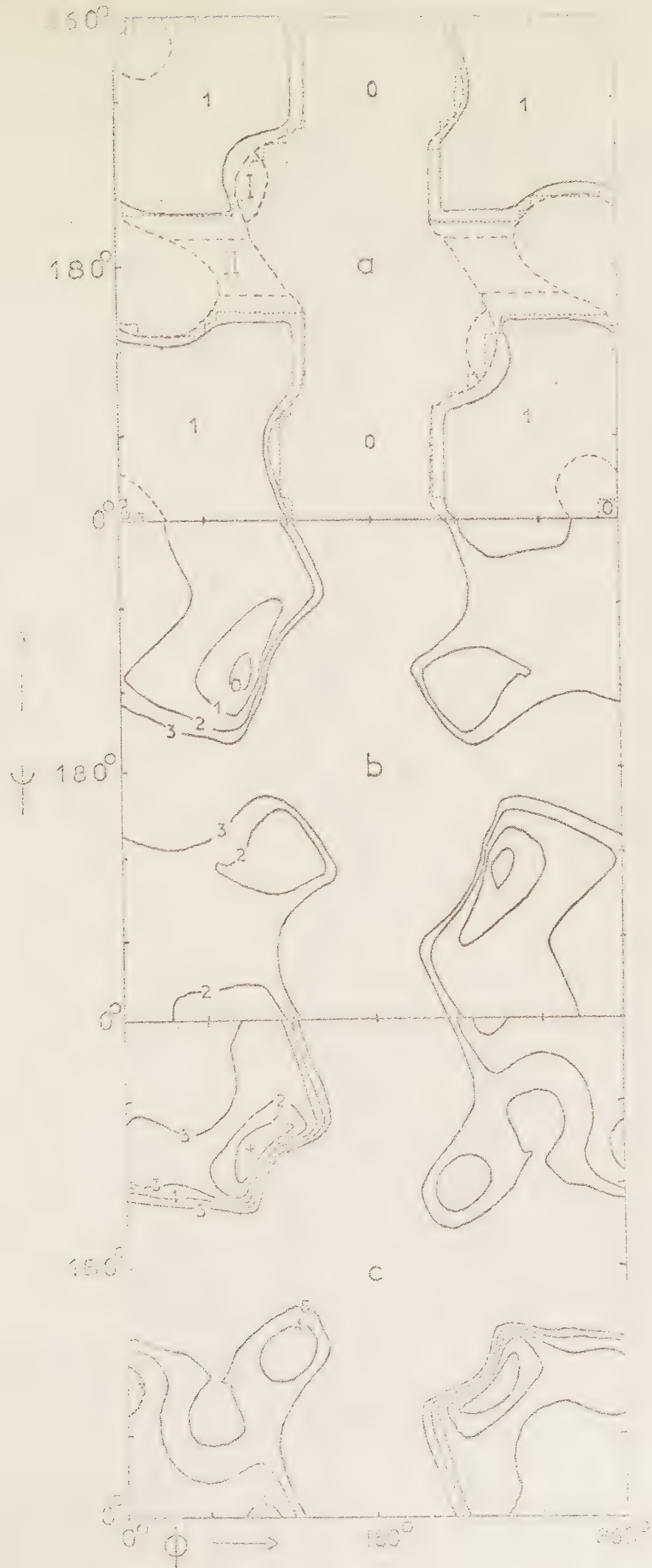


Fig.43- Conformation C_7 des dipeptides de la glutamine stabilisée par les deux liaisons hydrogène ($H^2 \dots O^1$) et ($H^1 \dots O^\delta$). Projections de NEWMAN des liaisons $C^\alpha - C^\beta$, $C^\beta - C^\gamma$ et $C^\gamma - C^\delta$. $X_1 \# 300^\circ, X_2 \# 60^\circ, X_3 \# 180^\circ$ ou $X_1 \# 60^\circ, X_2 \# 300^\circ, X_3 \# 180^\circ$.





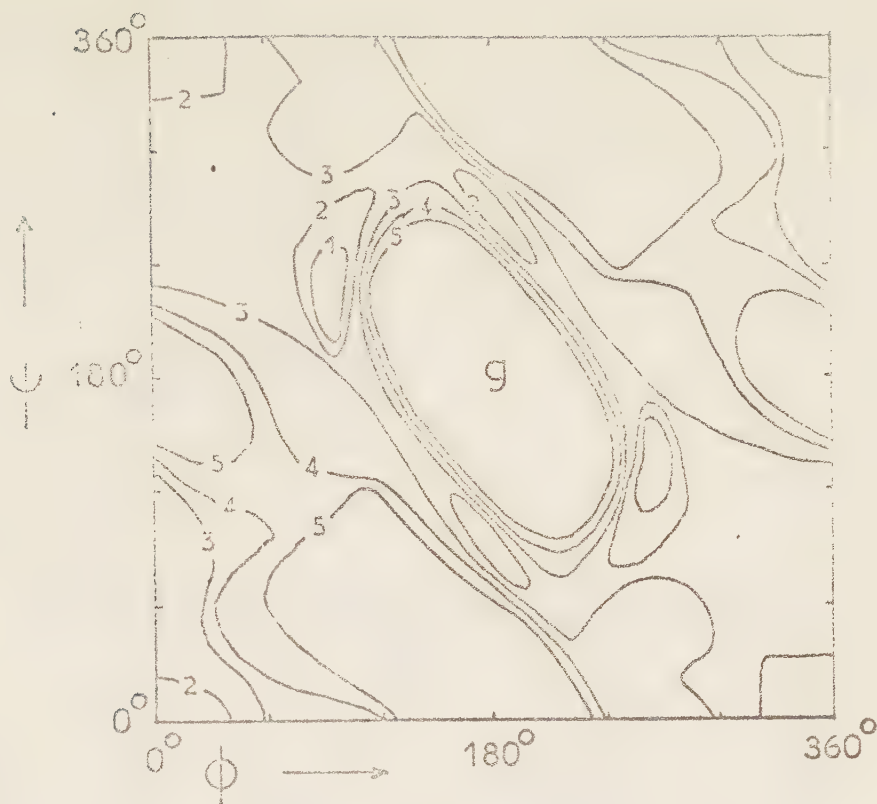


Fig.44- Cartes conformationnelles du dipeptide I (Gly, Me, Me)

a: Méthode des sphères dures:

régions permises: à l'intérieur du trait plein
d'après G.N.RAMACHANDRAN et coll.⁽⁶¹⁾
à l'intérieur du domaine 1 d'après
S.J.LEACH et coll.⁽⁶²⁾

régions interdites: à l'extérieur du trait interrompu⁽⁶¹⁾
dans le domaine 0⁽⁶⁸⁾

La région I a été ajoutée par G.N.RAMACHANDRAN et coll.⁽⁶¹⁾
pour tenir compte de l'existence de la conformation C_7 expérimentalement reconnue par S.I.MIZUSHIMA et coll.^(11, 18)

b, c, d, e: Méthode des Potentiels d'interaction. Les nombres portés sur les lignes de niveau sont les enthalpies libres correspondantes en Kcal-mole⁻¹.

b: d'après R.A.SOTT et H.A.SCHERAGA⁽⁶⁴⁾

c: d'après D.A.BRANT et coll.⁽⁷¹⁾ (interactions dipolaires comprises)

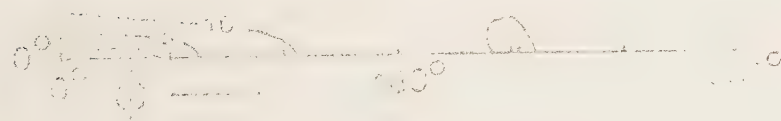
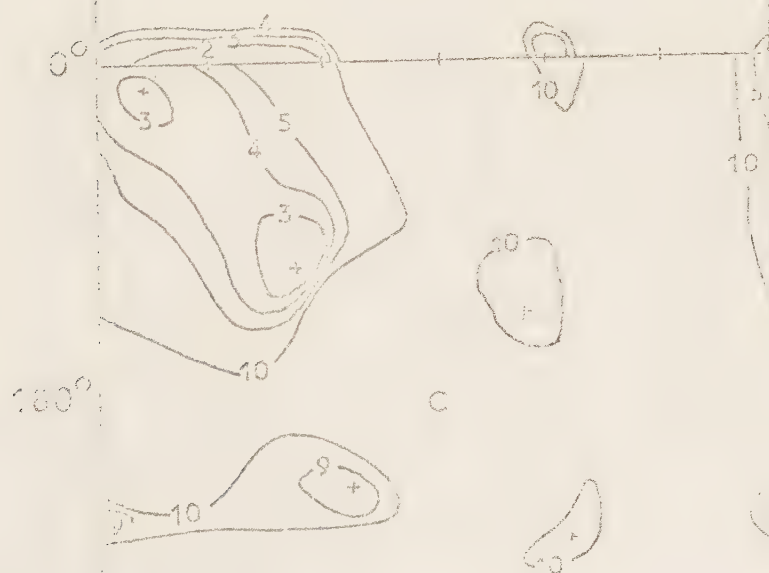
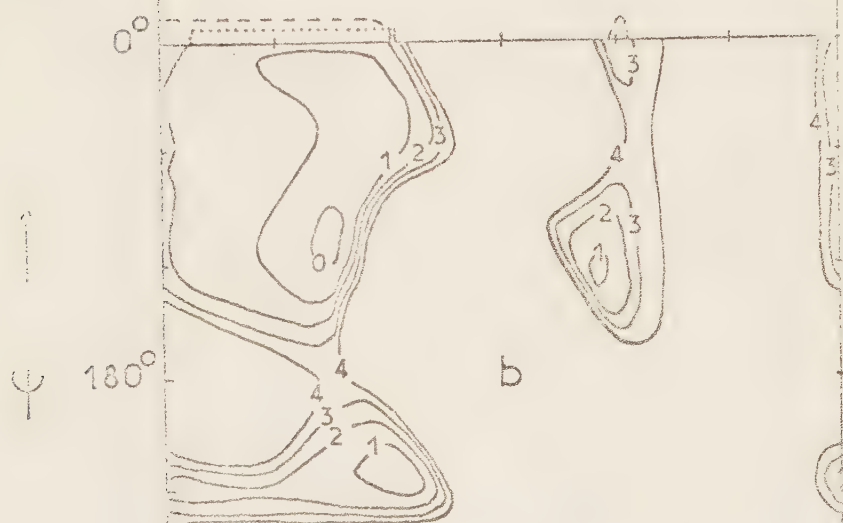
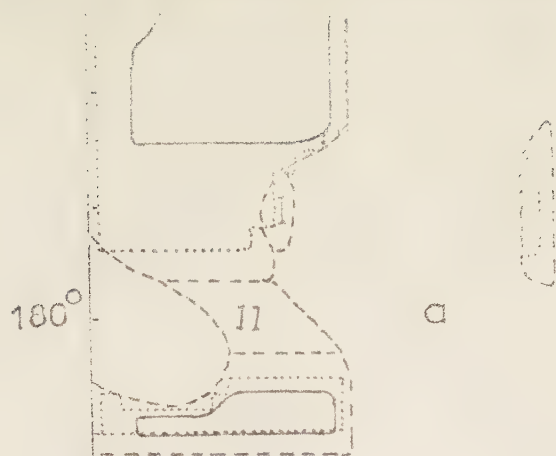
d: d'après D.A.BRANT et coll.⁽⁷¹⁾ (interactions dipolaires exclues)

e: d'après E.M.POPOV et coll.⁽⁷⁴⁾

f, g: Méthodes Quantiques (cartes tracées en enthalpie libre)

f: d'après R.HOFFMAN et A.IMAMURA⁽⁷⁹⁾ (E.H.T.)

g: d'après B.MAIGRET et coll.⁽⁸¹⁾ (P.C.I.L.O.)



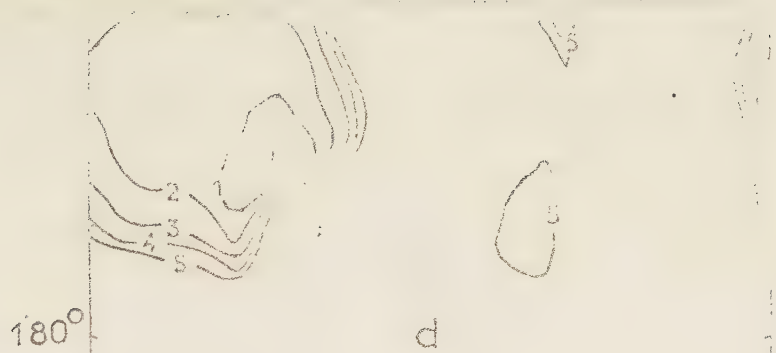




Fig. 42 - Surfaces conformationnelles du dipeptide I
(Ala-Me-Me)

Fig.45- Cartes conformationnelles du dipeptide I(Ala,Me,Me)

a: Méthode des sphères dures:

régions permises: à l'intérieur du trait plein
d'après G.N.RAMACHANDRAN et coll.(⁶¹)

à l'intérieur du trait pointillé
d'après S.J.LEACH et coll.(⁶²)

régions interdites: à l'extérieur du trait interrompu (⁶¹)
à l'extérieur du trait pointillé (⁶²)

b,c,d,e : Méthode des potentiels d'interaction(les nombres
portés sur les lignes de niveau sont les enthalpies libre.
correspondantes en Kcal/mole.)

b: d'après R.A.SCOTT et H.A.SCHERAGA(⁶⁴)

c: d'après G.M.CRIPPEN et H.A.SCHERAGA(⁶⁸)

d: d'après D.A.BRANT et coll(⁷¹)(interactions dipolaires
comprises).

e: d'après E.M.POPOV et coll.(⁷⁴)

f,g,h: Méthode Quantique

f: d'après R.HOFFMAN et A.IMAMURA(⁷⁹)(E.H.T.,enthalpie
libre)

g: d'après B.MAIGRET et coll.(⁸¹)(P.C.I.L.O.,enthapie libre)

h: d'après B.MAIGRET et coll.(⁸⁷)(P.C.I.L.O.).Le diagramme
est tracé en énergie libre et les nombres portés sur
les courbes correspondent aux probabilités de trouver
une conformation à l'intérieur du contour considéré
(probabilité totale sur l'ensemble de la carte = 1).

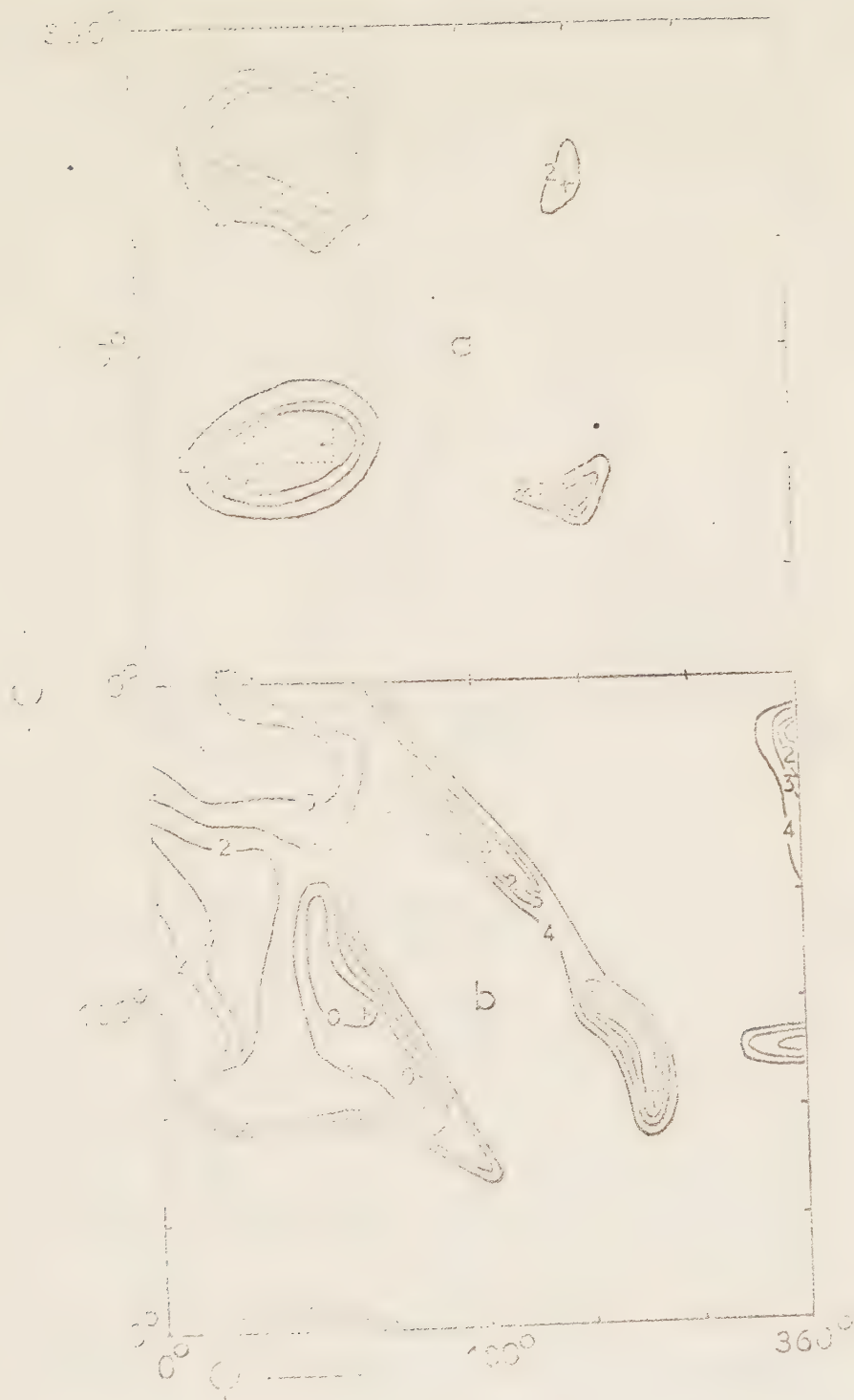


Fig.46-Cartes conformationnelles du dipeptide I (Val, Me, Me)

a: Méthode des sphères dures: région permise à l'intérieur du trait pointillé.
Méthode des potentiels d'interaction d'après E.M. POPOV et coll. (74).

b: Méthode quantique (P.C.I.L.G.), d'après B. MAIGRET et coll. (85) (carte tracée en enthalpie libre).

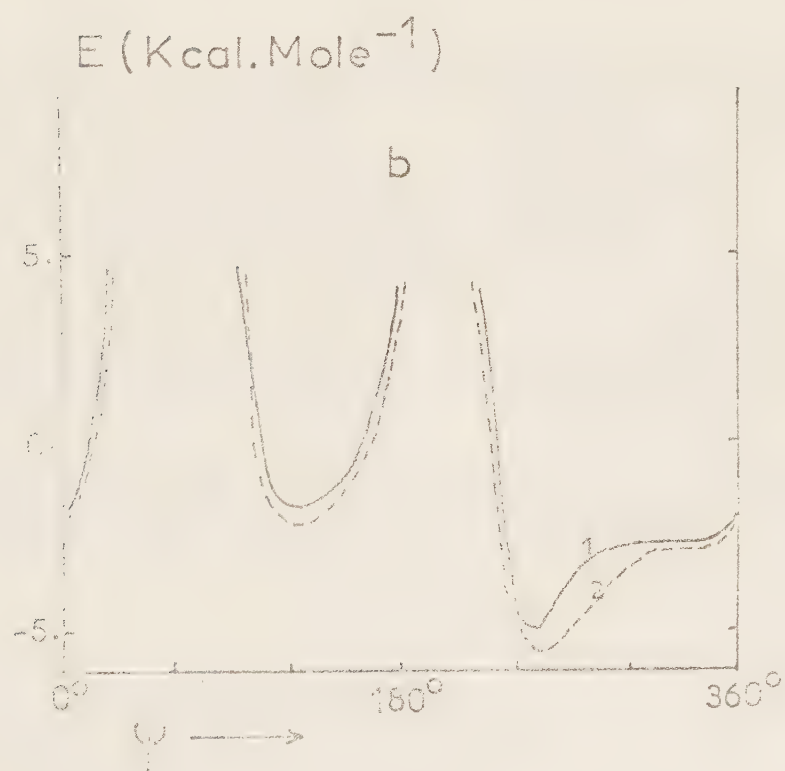
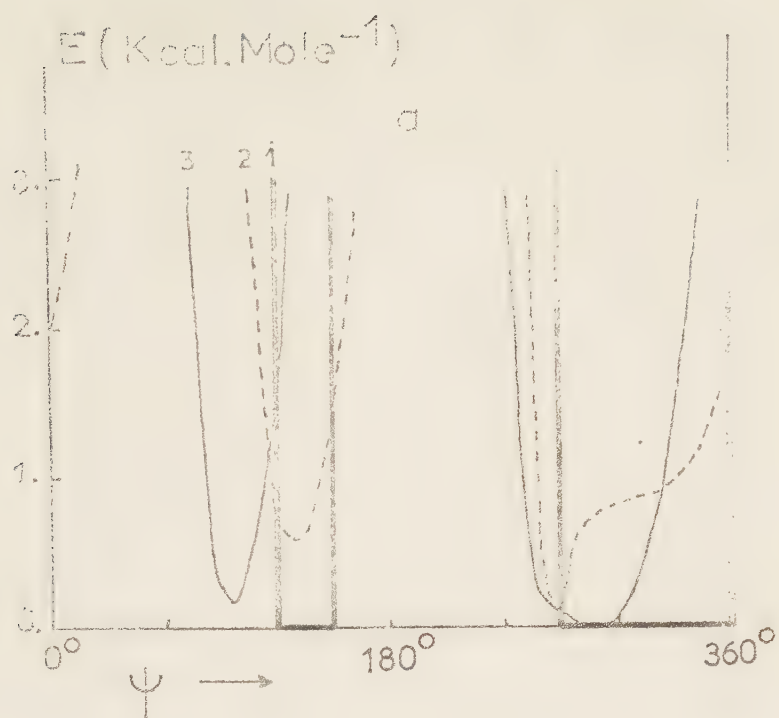


Fig. 47-

.../...

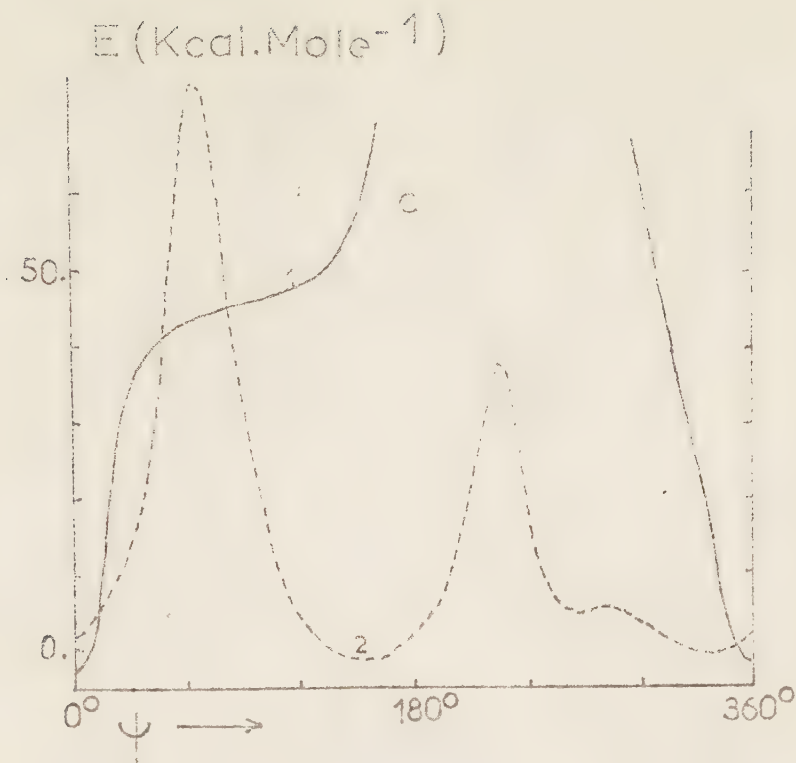


Fig.47- Cartes conformationnelles du dipeptide de la proline IV(Me) ou de son homologue IV(H), tracées en enthalpie libre
-Méthode des sphères dures:

a_1 : IV(Me) d'après S.J.LEACH et coll.(⁶²)

-Méthode des potentiels d'interaction:

a_2 : IV(Me) d'après E.M.POPOV et coll.(⁷⁴)

a_3 : IV(Me) d'après P.R.SCHIMMEL et P.J.FLORY(⁷²)

b_1 : IV(Me) d'après V.MADISON et J.SCHELLMAN(⁷⁷)

b_2 : IV(H) d'après V.MADISON et J.SCHELLMAN(⁷⁷)

-Méthode Quantique

c_1 : IV(H) tiré de la figure 10 dans J.F.YAN et coll.(⁸⁰)(E.H.T.)

c_2 : IV(Me) d'après B.MAIGRET et coll.(⁸⁴)(P.C.I.L.O.)



Fig.48-Cartes conformationnelles du dipeptide I(Phe,Me,Me) tracées en enthalpie libre.

a: Méthode des potentiels d'interaction d'après G.M.LIPKIND et coll.(⁷⁶)

b: Méthode quantique(P.C.I.L.O.)d'après B.MAIGRET et coll.(⁸²)

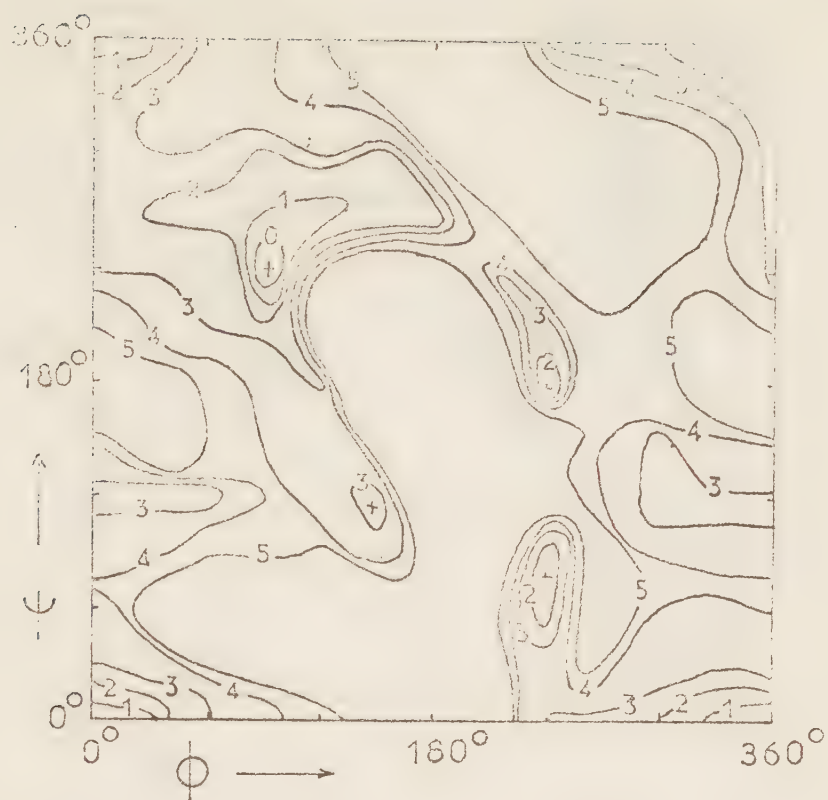


Fig.49- Carte conformationnelle du dipeptide I(Ser,Me,Me) de la sérine, tracée en enthalpie libre d'après D.PERAHIA et coll.⁽⁸⁶⁾. (Méthode quantique P.C.I.L.O.)



Fig.50- Carte conformationnelle du dipeptide I (Asn, Me, Me de l'asparagine, tracée en enthalpie libre par B.MAISREY et coll. (28) (méthode quantique P.C.I.L.C.)

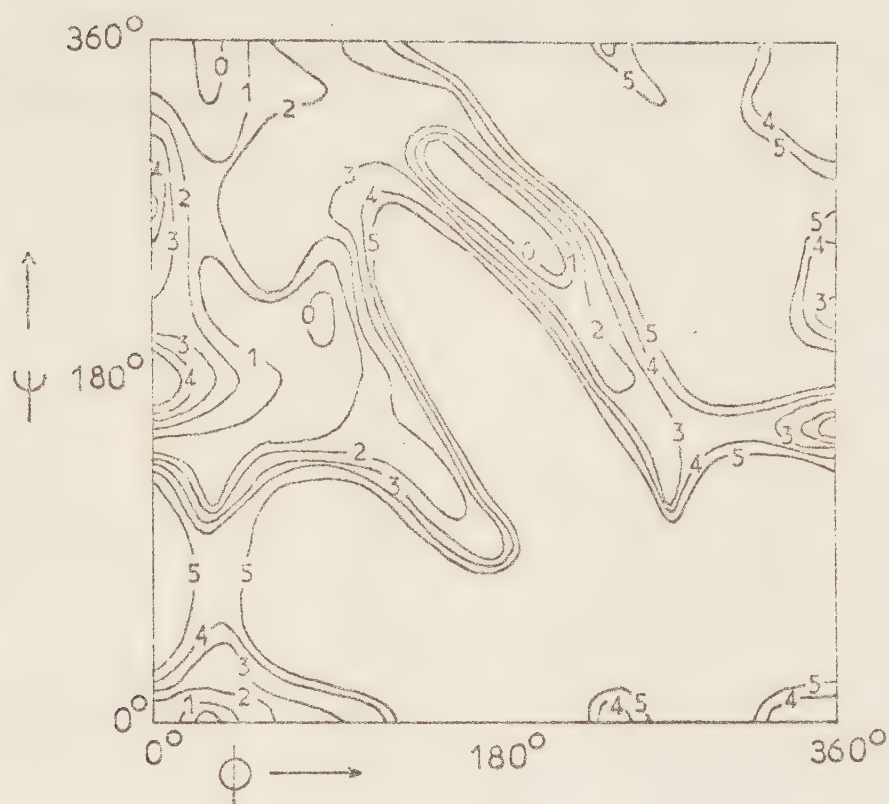


Fig.51- Carte conformationnelle du dipeptide I(Gln,Me,Me,H) de la glutamine, tracée en enthalpie libre par B.MAIGRET et coll.⁽⁸⁸⁾ (Méthode quantique P.C.I.L.O.)

ANNEXE I

Conformation du résidu Glycyle dans les protéines cristallisées, (disposition hélicoïdale α exclue).

Protéine	N° du résidu	$\phi(^{\circ})$	$\psi(^{\circ})$	Conformation
Carboxypeptidase	39	347	16	C ₅
	44	284	195	
	55	346	32	C ₅
	56	260	333	
	67	277	208	
	91	276	145	C ₇
	140	275	328	
	150	251	209	
	152	263	196	
	155	316	206	
	167	279	351	
	207	65	187	
	241	329	12	C ₅
	253	91	340	
	262	295	206	
	275	322	182	
	278	231	58	
Chymotrypsine	19	38	20	C ₅
	25	273	169	C ₇
	38	296	187	
	43	83	335	
	44	18	355	C ₅
	74	99	175	
	133	277	156	C ₇
	140	7	346	C ₅
	173	242	39	
	184	261	39	
	187	292	197	
	193	279	157	C ₇
	196	275	155	C ₇
	197	94	359	
	205	258	192	
	211	21	348	C ₅
	216	31	13	C ₅
	226	84	316	
Lysozyme	4	88	331	
	16	260	184	
	49	275	105	C ₇
	54	247	1	
	67	253	172	C ₇
	102	345	164	
	104	234	33	
	126	278	167	C ₇
Myoglobine	80	273	164	C ₇
	153	116	78	

ANNEXE 2

Conformation du résidu Alanyle dans les protéines cristallisées
(disposition hélicoïdale α exclue)

Protéine	N° du résidu	$\phi(^{\circ})$	$\psi(^{\circ})$	Conformation
Carboxypeptidase	1	133	187	
	10	84	223	C ₇ éq
	27	103	173	
	61	60	341	C ₅
	149	23	271	
	154	127	300	
	156	350	325	C ₅
	170	100	287	C ₇ éq
	191	25	302	
	250	43	296	
Chymotrypsine	5	97	163	
	22	118	347	
	55	67	328	
	68	44	350	C ₅
	86	80	103	
	111	169	338	
	112	93	312	
	120	71	328	
	131	96	334	
	132	134	300	
	158	23	326	C ₅
	179	82	210	C ₇ éq
	183	36	336	
	185	267	197	C ₅
	206	47	344	C ₅
	229	92	313	
	233	79	186	
	244	78	190	
Lysozyme	42	150	322	
	107	117	169	
	122	117	166	

ANNEXE 3

Conformation du résidu Valyle dans les protéines cristallisées
(disposition hélicoïdale α exclue)

Protéine	N° du résidu	$\phi(^{\circ})$	$\psi(^{\circ})$	$\chi_1(^{\circ})$	Conformation
Carboxypeptidase	33	62	307	316	C ₅
	49	41	313	301	
	110	49	286	316	
	132	72	25	54	
	139	62	329	138	C ₅
	141	53	327	310	C ₅
	174	115	163	212	
Chymotrypsine	3	69	267	184	C ₅
	17	85	299	191	
	23	94	307	199	
	31	59	344	299	
	52	22	302	181	C ₅
	53	77	325	62	
	60	121	315	193	
	65	53	326	185	C ₅
	66	86	318	195	
	67	57	309	187	
	88	92	297	180	
	118	43	312	187	
	121	90	349	62	
	137	62	321	189	
	188	47	342	304	C ₅
	200	49	324	300	C ₅
	210	74	161	163	
	213	114	305	191	
	227	71	300	185	
Lysozyme	2	64	287	298	
	29	98	144	294	
	120	116	165	303	

ANNEXE 4

Conformation du résidu Phénylalanyle dans les protéines cristallisées, (disposition hélicoïdale α exclue).

Protéine	N° du résidu	ϕ (°)	ψ (°)	χ_1 (°)	χ_2 (°)	Conformation
Carboxypeptidase.	7	91	318	208	92	C5
	52	79	293	290	97	
	106	58	287	290	108	
	151	124	312	177	79	
	189	83	321	291	115	
	192	59	292	201	84	
	267	31	329	338	64	
	269	81	309	279	70	
Chymotrypsine	39	72	333	180	71	C5
	41	55	157	53	77	
	71	56	107	188	58	
	89	79	266	304	73	
	114	74	316	288	174	
	130	50	274	304	87	
Lysozyme	3	111	337	278	94	C5
	38	259	186	108	110	
Myoglobine	43	82	288	246	101	C5
	46	60	154	315	126	
	123	63	241	203	24	

ANNEXE 5

Conformation du résidu Tyrosyle dans les protéines cristallisées
(disposition hélicoïdale α exclue)

Protéine	n° du résidu	$\phi(^{\circ})$	$\psi(^{\circ})$	$\chi_1(^{\circ})$	$\chi_2(^{\circ})$	Conformation
Carboxy-peptidase	9	88	176	314	79	C ₅ C ₅ C ₇ éq
	12	96	327	295	89	
	48	67	324	276	132	
	90	89	309	181	60	
	165	132	314	185	41	
	169	22	345	49	89	
	198	13	325	102	54	
	204	96	23	27	113	
	208	59	177	84	76	
	234	62	155	300	129	
	238	59	315	255	64	
	240	35	337	61	98	
	248	38	346	202	82	
	265	82	253	290	151	
	277	51	162	285	122	
Chymotrypsine	94	135	311	177	66	
	171	75	130	278	293	
	228	58	337	298	100	
Lysozyme	20	111	307	184	71	
	23	74	297	282	112	
	53	54	326	313	76	
Myoglobine	151	62	359	310	68	

ANNEXE 6

Conformation du résidu Méthionyle dans les protéines cristallisées

Protéine	N° du résidu	$\phi(^{\circ})$	$\psi(^{\circ})$	$\chi_1(^{\circ})$	$\chi_2(^{\circ})$	$\chi_3(^{\circ})$	Conformation
Carboxypeptidase	22	147	130	293	174	188	C ₅
	103	55	346	325	178	267	
	301	134	128	306	209	81	
Chymotrypsine	180	53	336	53	188	102	C ₅
	192	116	328	304	171	200	
Lysozyme	12	121	151	285	187		
	105	97	194	311	198	58	

ANNEXE 7

Conformation du résidu Séryle dans les protéines cristallisées.

Protéine	N° du résidu	$\phi(^{\circ})$	$\psi(^{\circ})$	$\chi_1(^{\circ})$	Conformation	Interactions entre chaîne latérale et fonctions amide adjacentes	
Carboxy-peptidase	3	7	345	182	C ₅	(H ² ...O ⁸)	
	34	47	327	264			
	41	110	355	221	C ₅	(H ² ...O ⁸) (H ⁸ ...O ¹)	
	53	22	326	128			
	57	130	64	172			
	70	155	117	9			
	95	152	115	187			
	102	58	141	257	C ₇ éq C ₅		
	121	96	107	258			
	131	94	314	75			
	134	296	13	257			
	135	78	249	262			
	136	1	331	163			
	157	85	338	163			
	158	79	180	333			
	159	91	300	321			
	162	107	320	210			
	172	123	141	40			
	178	137	148	270			
	194	63	289	208			
	197	31	309	172			
	199	321	175	71			
	212	119	309	273			
	225	101	135	292			
	232	79	186	74			
	237	121	292	184			
	242	99	314	101			
	251	70	332	69			
	254	114	117	242			
	258	137	116	68			
	266	40	294	312			
	284	119	198	79			
Chymotrypsine.	26	94	186	80	C ₅	(H ⁸ ...O ¹)	
	32	51	314	182			
	45	27	319	305			
	63	109	148	191			
	75	117	339	263			
	76	112	147	314	C ₅		
	77	359	312	199			
	92	147	146	304			
	96	170	158	290			
	109	126	286	173			

ANNEXE 7 (fin)

Protéine	n° du résidu	$\phi(^{\circ})$	$\psi(^{\circ})$	$\chi_1(^{\circ})$	Conformation.	Interactions entre chaîne latérale et fonctions amideadj.
Chymotrypsine.	113	86	316	53	C ₅	(H γ ...O ¹) (H γ ...O ¹)
	115	20	356	53		
	119	357	348	318		
	125	44	318	308		
	127	102	187	56		
	159	63	330	298	C ₅	(H γ ...O ²)
	164	96	316	294		
	186	37	206	68		
	189	21	333	48		
	190	106	325	299		
	195	143	315	286		
	214	65	106	294		
	217	121	320	180		
	218	123	129	315		
	221	107	334	188		
	223	73	178	58		
Lysozyme	24	120	327	142		(H ¹ ...O γ)
	36	54	172	80		
	50	162	318	142		
	60	87	177	73		
	72	135	302	283		
	81	131	145	84		
	85	119	332	62		
	86	117	187	0		
	91	122	120	300		
	100	73	179	0		
Myoglobine	3	130	329	82		(H ² ...O γ)
	35	110	141	292		
	58	120	303	198		
	92	131	120	69		
	108	131	146	298		
	117	148	128	331		

ANNEXE 8

Conformation du résidu Thréonyle dans les protéines cristallisées.

Protéine	N° du résidu	$\phi(^{\circ})$	$\psi(^{\circ})$	$\chi_1(^{\circ})$	Conforma- tion.	Interaction entre chaîne latérale et fonctions amide adjacentes
Carboxy- peptidase	4	107	146	59	C ₅	(H ² ...O ^γ)
	6	81	193	264		
	11	4	344	201		
	14	97	6	61		
	54	89	153	35		
	75	107	119	67		(H ² ...O ^γ)
	78	121	140	291		
	87	103	175	73		
	97	134	136	65		(H ² ...O ^γ)
	111	93	147	310		
	119	99	175	72	C ₇ éq C ₅	(H ^γ ...O ²)
	129	100	357	51		(H ² ...O ^γ)
	133	263	330	249		
	164	101	201	79		
	209	20	325	181		
	210	104	177	65		
	217	131	118	278		
	236	99	298	296		
	245	83	113	252		
	246	96	148	207		
	268	69	313	326	C ₅	
	274	82	173	30		
	289	129	122	285		
	293	144	129	230		
	299	137	129	309		
	304	145	100	290		
Chymotryp- sine.	37	88	159	57	C ₅	(H ² ...O ^γ)
	54	36	20	187		
	61	73	345	69		
	62	107	155	305		
	98	69	123	305		
	104	29	340	275	C ₅	(H ^γ ...O ¹)
	110	67	306	311		
	117	64	182	43		
	134	133	303	311		
	135	89	299	282		
	138	50	324	190	C ₅	
	139	48	332	61		
	144	93	154	65		
	151	90	287	295		
	166	152	127	285		
	174	142	154	310	C ₅	
	208	65	314	292		
	219	80	206	284		
	222	74	189	67		
	224	49	311	303		(H ^γ ...O ¹)
	232	166	131	290		
	241	132	151	293		

.../...

ANNEXE 8 (fin)

Protéine	N° du résidu	$\phi(^{\circ})$	$\psi(^{\circ})$	$\chi_1(^{\circ})$	Conformation.	Interaction entre chaîne latérale et fonctions amide adj.
Lysozyme	40	110	162	50	C ₅	(H ¹ ...O ^γ) (H ^γ ...O ¹)
	43	38	330	67		
	47	114	160	354		
	51	49	337	282		
	69	58	263	297		
	118	62	349	72		
Myoglobine	39	128	146	82		
	51	62	350	59		
	67	134	117	279		
	70	132	125	311		
	95	101	173	77		

ANNEXE 9

Conformation du résidu Asparaginyle dans les protéines cristallisées.

Protéine	N° du résidu	$\phi(^{\circ})$	$\psi(^{\circ})$	$\chi_1(^{\circ})$	$\chi_2(^{\circ})$	Conformation.	Interaction entre chaîne latérale et fonctions amide adjacentes
Carboxypeptidase	5	98	163	272	126	C7 ~~é~~ q C7 ~~é~~ q	
	8	80	281	190	5		
	58	80	226	199	93		
	89	93	178	260	18		
	93	80	318	213	56	C7 ~~é~~ q	
	112	68	252	186	169		
	114	146	134	274	190		
	123	50	271	196	346		
	144	99	204	199	39		
	146	91	185	180	244		
	171	275	196	277	146		
	185	126	118	298	3		
	188	47	209	225	21	C7 ~~é~~ q	
	220	125	128	201	234		
	260	100	167	271	335		
	306	81	220	296	359		
	307	338	64	30	245		
Chymotrypsine.	18	241	257	183	346	C7 ~~é~~ q	(H ¹ ...O ⁸) (H ^{δ} ...O ²)
	48	49	2	296	125		
	50	85	155	305	264		
	91	95	303	177	290		
	95	62	256	186	333		
	100	90	337	195	54		
	101	216	243	300	292		
	150	60	187	313	317		
	165	117	129	291	357		
	167	134	103	322	120		
	204	214	226	282	14		
	236	85	176	302	309		
	Lysozyme	19	223	208	296		
27		121	131	276	283		
37		248	207	226	12		
39		80	289	193	355		
44		26	301	285	287		
46		70	354	316	100		
59		104	333	198	255		
65		95	320	179	47		
74		65	256	188	355		
77		223	228	222	298		

ANNEXE 9 (fin)

Protéine	N° du résidu	$\phi(^{\circ})$	$\psi(^{\circ})$	$\chi_1(^{\circ})$	$\chi_2(^{\circ})$	Conformation.	Interaction entre chaîne latérale et fonctions amide adjacentes
Lysozyme	93	126	138	260	357		(H ¹ ...O ^γ)
	106	103	157	272	301		
	113	115	142	290	148		
Myoglobine	122	121	149	317	274		
	132	121	135	157	82		

ANNEXE 10

Conformation du résidu Glutaminyle dans les protéines cristallisées.

Protéine	N° du résidu	$\phi(^{\circ})$	$\psi(^{\circ})$	$\chi_1(^{\circ})$	$\chi_2(^{\circ})$	$\chi_3(^{\circ})$	Conformation
Carboxy-peptidase.	28	84	158	279	173	23	C7éq
	37	86	295	225	162	166	
	76	117	151	296	107	328	
	92	87	137	277	308	133	
	200	230	255	322	180	167	
	211	124	291	209	218	258	
	221	122	127	226	316	129	
	249	134	307	226	209	278	
	261	104	157	237	16	228	
	285	52	182	281	222	213	
	291	119	116	290	176	318	
Chymotrypsine.	7	107	327	317	198	336	
	30	116	302	184	75	67	
	34	75	308	276	196	23	
	81	101	311	297	187	66	
	116	129	169	291	151	3	
	156	111	344	313	282	310	
	157	54	325	177	185	302	
	239	105	110	297	287	5	
	240	153	111	306	181	347	
Lysozyme	41	96	144	270	197	284	
	57	215	235	284	299	286	
	121	120	148	301			
Myoglobine	8	140	123	178	176	165	
	26	132	121	180	182	192	
	91	123	126	293	174	163	
	128	131	132	188	146	61	
	152	262	263	307	176	165	

ANNEXE 11

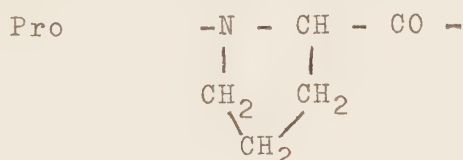
Signification des symboles utilisés.

1) Résidus peptidiques



<u>Symbole</u>	<u>Résidu</u>	<u>Nature du groupement R</u>
Abu	α -aminobutyryle	CH_2-CH_3
Ala	alanyle	CH_3
Asn	asparaginyne	$\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-$
Cys (Et)	S-éthylcystéinyne	$\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$
Glu	glutaminyne	$\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-$
Gly	glycyle	H
Hse	homoséryne	$\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$
Leu	leucyle	$\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
Nle	norleucyle	$\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$
Ser	séryne	CH_2-OH
Phe	phénylalanyle	$\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$
Thr	thréonyne	$\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{OH}$
Tyr	tyrosyle	$\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$
Tyr(BZL)	O-benzyl-tyrosyle	$\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$

Cas particulier de la proline.



2) Groupes aliphatiques

Me	CH_3
Et	CH_2-CH_3
iPr	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
tBu	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$
nBu	$\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$
iBu	$\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$

NANCY, le

VU ET APPROUVÉ

et PERMIS D'IMPRIMER.

Le Président de l'Université
de NANCY I

J.R.HELLUY

Le Président de
l'U.E.R. - P.C.B.,

F.STEPHAN

